

616.398  
CHR  
L 4

**LEPRA SUBKLINIS  
DENGAN PEMERIKSAAN MLPA  
DAN FAKTOR-FAKTOR YANG  
MEMPENGARUHI**

**LENNA CHRISTIANA**

**LAPORAN PENELITIAN**

**Program studi Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin**

**Program Pendidikan Dokter Spesialis I**

**Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro**



**BAGIAN /SMF ILMU KESEHATAN KULIT DAN KELAMIN  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO**

**RUMAH SAKIT Dr. KARIADI**

**SEMARANG**

**2004**

**Lepra SubKlinis  
dengan Pemeriksaan MLPA  
dan Faktor-Faktor yang Mempengaruhi**

*Lenna Christiana*

**LAPORAN PENELITIAN**

**Program studi Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin**

**Program Pendidikan Dokter Spesialis I**

**Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro**



**BAGIAN / SMF ILMU KESEHATAN KULIT DAN KELAMIN  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO**

**RUMAH SAKIT Dr. KARIADI**

**SEMARANG**

**2004**

**Dipertahankan di depan Panitia Penguji Karya Akhir  
Bagian / SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin  
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro  
Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang**

**Mengetahui**

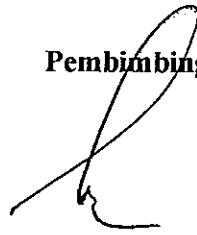
**Pembimbing I**



**Dr. Paulus Yogyartono, SpKK (K)**

**NIP. 140 147 110**

**Pembimbing II**



**Dr. R Sri Djoko S, SpKK(K)**

**NIP. 140 093 317**

**Karya akhir ini dikerjakan di Bagian/  
SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin  
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro  
Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang**

**Mengetahui,**

**Ketua Bagian Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin  
FK UNDIP / RS dr Kariadi Semarang**



**Dr. Sugastiasri Sumarvo, SpKK (K)**

**NIP. 130 354 880**

## **PRAKATA**

Puji syukur saya panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Kasih atas berkat, karunia, dan pimpinanNya, sehingga saya dapat memperoleh kesempatan dan kemampuan untuk menyelesaikan karya akhir ini yang berjudul :

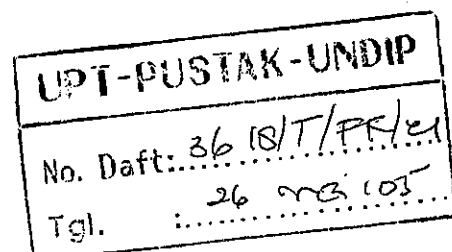
### **Lepra Subklinis dengan Pemeriksaan MLPA dan Faktor-Faktor yang Mempengaruhi**

Sebagai salah satu syarat bagi peserta Program Pendidikan Spesialis I dalam bidang studi Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang.

Kepada Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dan Direktur Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang, saya ucapkan terimakasih atas ijin dan kesempatan yang diberikan kepada saya untuk menyelesaikan pendidikan spesialisasi di Bagian /SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro /Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang.

Pada kesempatan ini saya ingin menghaturkan penghargaan setinggi-tingginya serta terimakasih yang tidak terhingga kepada yang terhormat :

1. Dr. Sugastiasri Sumaryo, Sp.KK (K), Ketua Bagian /SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro /Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang, yang telah memberi saya kesempatan untuk belajar di Bagian ini serta membimbing, mendorong, dan memberi nasehat yang berharga selama saya mengikuti pendidikan spesialis.
2. Dr. Moch Affandi, Sp.KK (K), Ketua Program Studi Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro /Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang, dan sebagai Ketua Bagian /SMF periode sebelumnya, yang telah memberi saya kesempatan untuk belajar di Bagian ini serta membimbing, mendorong, dan memberi nasehat yang berharga selama saya mengikuti pendidikan spesialis agar menjadi orang yang sukses.
3. Dr Paulus Yogyartono, Sp.KK (K), PJS Ketua Program Studi Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro /Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang, yang telah



membimbing, mendorong, memberi nasehat dan berbagi pengalaman hidup yang berharga selama saya mengikuti pendidikan spesialis, serta ucapan terimakasih yang tidak terhingga atas kesediaannya menjadi pembimbing utama karya ilmiah akhir ini yang tidak akan selesai tanpa koreksi, petunjuk, bimbingan serta pengarahannya.

4. Prof. Dr. Hartadi, Sp.KK (K), Guru Besar Bagian /SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro /Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang, yang telah membimbing dan memberi nasehat yang berharga selama saya mengikuti pendidikan spesialis.
5. Prof. Dr. Kabulrachman, SpKK (K), Guru Besar Bagian /SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro /Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang, yang telah memberikan perhatian, dorongan, bimbingan, pengalaman dan nasehat yang berharga selama saya mengikuti pendidikan spesialis.
6. Dr. Sutjiningrum Indrayanti, Sp.KK (K), Sekretaris Program Studi Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro /Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang, yang telah memberikan perhatian, dorongan, bimbingan, nasehat yang berharga selama saya mengikuti pendidikan spesialis.
7. Dr. R Sri Djoko Susanto, SpKK (K), Kepala subbagian Kusta Bagian / SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro /Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang yang telah memberikan perhatian, dorongan, bimbingan, nasehat yang berharga selama saya mengikuti pendidikan spesialis., serta ucapan terimakasih yang tidak terhingga atas kesediannya menjadi pembimbing karya ilmiah akhir ini yang telah banyak memberikan masukan, koreksi, pengarahan serta petunjuk hingga selesainya karya ilmiah ini.
8. Dr. Meilien Himbawani, Sp.KK (K), Sekretaris Bagian /SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro /Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang, yang telah membimbing, mendorong, dan memberi pengarahan selama saya mengikuti pendidikan spesialis.

9. Dr. S. Buditjahjono, Sp.KK (K), Dr Prawito SpKK (K), Dr. Subakir, SpKK (K), Sp.MK, Dr. Soejoto, Sp.KK (K), Dr. Prasetyowati Subchan, Sp.KK (K), Dr TM. Sri Redjeki S, Sp.KK (K), Dr. Lewie Suryaatmadja, Sp.KK (K), Dr. med. Kun Jayanata, Sp.KK (K), Dr. Dhiana Ernawati, SpKK (K), Dr. Asih Budiastuti, Sp.KK, dan Dr. Diah Adriani Malik, Sp.KK yang telah banyak membantu, membimbing, mendorong, memberi petunjuk dan nasehat yang berharga selama saya mengikuti pendidikan spesialis.
10. Dr. Khunadi Hubaya, Sp.KK, yang telah bersedia menjadi pembimbing dan membantu dalam penelitian, serta dorongan, bimbingan dan pengarahan selama saya melakukan penelitian ini.
11. Prof DR dr Indropo Agusni, SpKK (K), Guru besar Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin dari FK Unair yang bersedia menjadi pembimbing dan membantu dalam penelitian, serta dorongan, bimbingan dan pengarahan selama saya melakukan penelitian ini.
12. Prof dr Shinzo Izumi, Ph D dari *JICA Silver Expert Programme* dan *Leprosy Study Group tropical Diseases Centre*, peneliti ahli leprosy di Tropical Disease Centre yang memberikan ijin, bantuan prasarana dan bimbingan untuk melakukan penelitian ini.
13. Sdri Dinar, Sdr Iswahyudi dan Sdri Ratna, petugas laboratorium leprosy di Tropical Disease Centre yang banyak membantu dalam pelaksanaan pemeriksaan sampel penelitian ini.
14. Drs. Zen Rahfiludin, M.Kes, SKM, sebagai pembimbing metodologi yang telah memberikan bimbingan dan petunjuk dalam penyusunan proposal serta pengolahan data karya ilmiah akhir ini.
15. Seluruh teman sejawat peserta Program Dokter Spesialis I serta seluruh Paramedis, karyawan / karyawan di Bagian / SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang, atas segala bantuan yang tulus dan kerjasama yang telah dibina dengan baik selama ini.
16. Seluruh subyek penelitian yang telah meluangkan waktu serta kerjasama yang baik selama penelitian berlangsung.

17. Papa saya Yudo Budi Susilo dan mama saya tercinta Handayani yang telah membesarkan saya dan mengasuh dengan penuh kasih sayang, memberikan semangat dan keteladanan dalam kehidupan serta perjuangan mencapai cita-cita dan senantiasa memberikan doa restu.
18. Mertua saya Ir Suwardi Setiahardja dan drg Maria Mawardi, kakak saya Eko Adiyanto, adik saya drg. Lily Christiana dan Ari Wahyudi terkasih yang telah banyak memberi dukungan, semangat dan bantuan selama ini.
19. Suami saya tercinta dr Andi Sugiarto Setiahardja, beserta ketiga anak saya tercinta Andrea Isabell Putri Setiahardja, Sebastian Mahendra Putra Setiahardja dan Sergio Christian Putra Setiahardja atas segala kasih, doa, pengorbanan, kesabaran, dukungan, semangat, bantuan, serta pengertian yang luar biasa selama ini.

Kiranya Tuhan Yang Maha Kasih selalu melimpahkan berkat dan rahmatNya atas keikhlasan serta budi baik semua pihak yang telah banyak membantu dan memperkenalkan saya menyelesaikan Program Pendidikan Spesialis di bidang Ilmu Kesehatan Kulit dan kelamin ini.

Akhir kata semoga karya ilmiah ini dapat bermanfaat bagi perkembangan Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin serta bagi siapa saja yang membacanya. Segala kritik serta saran yang membangun akan senantiasa saya terima dengan hati terbuka.

Kiranya Tuhan Yang Maha Kuasa selalu melimpahkan rahmat dan berkatNya kepada kita semua. Amin.

Semarang, Agustus 2004

*Dr. Lenna Christiana*

## DAFTAR ISI

Halaman Judul.....	i
Halaman Pengesahan.....	ii
Prakata.....	iii
Daftar Isi.....	vii
Intisari.....	viii
Summary.....	ix
I. Pendahuluan.....	1
Latar Belakang Masalah .....	1
Rumusan Masalah.....	3
Tujuan Penelitian.....	3
Manfaat Penelitian.....	4
II Tinjauan Pustaka.....	5
1. Tinjauan umum aspek klinis penyakit lepra .....	5
2. Faktor-faktor yang berhubungan dengan penularan <i>Mycobacterium leprae</i> .....	11
3. Penyakit lepra .....	13
4. Lepra Subklinis .....	19
III Kerangka Teori dan Konseptual.....	29
IV Hipotesis Penelitian .....	31
V Metodologi Penelitian .....	32
VI Hasil Penelitian dan Pembahasan.....	37
VII Kesimpulan dan Saran .....	50
Daftar Pustaka.....	52
Lampiran : 1. Lampiran tabel	
2. Hasil statistik	
3. Data Penelitian	
4. Status Penderita	
5. Surat Pernyataan	



## INTISARI

Penyakit lepra masih merupakan problem kesehatan di Indonesia, karena dapat menyebabkan kecacatan, morbiditas dan stigma sosial penyakit kusta. Dalam pelaksanaan Program Pemberantasan Penyakit Kusta di Indonesia, terdapat suatu masalah yang belum terpecahkan hingga kini, yaitu masalah Lepra Subklinis.

Lepra Subklinis adalah individu yang secara klinis tidak menunjukkan gejala lepra, tapi secara laboratoris telah menunjukkan adanya antibodi spesifik terhadap *Mycobacterium leprae*.

Penyakit lepra ditularkan melalui luka pada kulit yang terkontaminasi dan mukosa nasal. Karyawan rumah sakit menjadi kelompok yang mempunyai risiko untuk tertular, sehingga perlu dilakukan pemeriksaan untuk deteksi dini untuk mengetahui apakah mereka sudah tertular dan mengambil langkah untuk menentukan tindakan selanjutnya.

Dilakukan pemeriksaan serologi uji MLPA pada karyawan Rumah Sakit Umum karena sebagian besar karyawan rumah sakit pernah kontak dengan penderita lepra. Selain itu mengingat riwayat sebelumnya adalah Rumah Sakit Kusta sehingga pada umumnya karyawan telah kontak lama dan erat dengan penderita lepra.

Hasil penelitian pada 185 sampel darah karyawan didapat 35 hasil uji MLPA kualitatif yang positif. Analisa hubungan dengan faktor-faktor risiko menunjukkan ada hubungan yang bermakna dengan keamatan kerja dan indeks massa tubuh. Tidak ada hubungan dengan lama kerja dan riwayat imunisasi BCG.

## SUMMARY

Leprosy is still a medical problem in Indonesia, because it causes in disability, morbidity and social stigmata. In the Leprosy Elimination Program in Indonesia, Subclinical Leprosy is still an unesolved problem, until now. Subclinical leprosy is a clinically asymptomatic individual, but laboratorically has specific antibody against *Mycobacterium leprae*.

Leprosy is transmitted through contaminated skin and nasal mucous. Hospital employee is a high risk population, so an early detection is needed, to know whether they are infected and to do further measures.

MLPA serologic examination is conducted to the employees of General Hospital, because the majority of them have contact with leprosy patients. A side from that, the hospital used to be Leprosy Hospital, so generally the employees had long-time and close contact with leprosy patients.

Laboratory results of 185 employees's blood samples fard that 35 were positive the qualitative MLPA serologic test. The analysis of relationship of risk factors reveals that there is a significant corelation between closeness at work and body mass index. There is no corelation between duration of employment and BCG immunization history.

## BAB I PENDAHULUAN

### 1. LATAR BELAKANG MASALAH

Penyakit lepra masih merupakan problem kesehatan di Indonesia, karena dapat menyebabkan kecacatan, morbiditas dan stigma sosial penyakit lepra.<sup>1,2</sup> Pemberantasan lepra dengan *Multy Drug Therapy* (MDT) dapat menurunkan prevalensi penyakit.<sup>3,4</sup> Namun penurunan insiden penyakit ini yang merupakan indikator penting dalam pemberantasan lepra belum bisa dibuktikan, mungkin karena adanya penderita lepra subklinis sebagai sumber penularan di daerah endemis. Bukti-bukti menunjukkan bahwa jumlah lepra subklinis lebih banyak daripada jumlah penderita lepra.<sup>5</sup>

Pada penelitian yang dilakukan oleh Izumi, positif dijumpai antibodi anti-mikobakterial pada lebih dari setengah penduduk yang sehat dan membawa molekul DNA spesifik terhadap *Mycobacterium leprae*. Oleh karena itu, penderita lepra subklinis haruslah menjadi perhatian dalam usaha pemberantasan lepra.<sup>5</sup>

Dalam pelaksanaan Program Pemberantasan Penyakit Kusta di Indonesia, terdapat suatu masalah yang belum terpecahkan hingga kini, yaitu masalah lepra subklinis. Lepra subklinis adalah individu yang secara klinis tidak menunjukkan gejala lepra, tapi secara laboratoris telah menunjukkan adanya antibodi spesifik terhadap *M. leprae*.<sup>6</sup> Antibodi ini adalah antibodi terhadap salah satu epitop spesifik dari *M. leprae* yang telah diketahui saat ini, misalnya *Phenolic Glycolipid-1* (PGL-1), protein 36 kDa, protein 12 kDa. Adanya antibodi spesifik ini pada individu yang sehat menunjukkan bahwa telah ada kuman yang masuk atau pernah masuk dan tubuh telah bereaksi secara spesifik. Lepra subklinis dilaporkan berpotensi untuk berubah menjadi penderita lepra /lepra manifes, setelah beberapa tahun kemudian.<sup>7</sup>

Selanjutnya dikembangkan pemeriksaan serologis untuk mendeteksi adanya antibodi terhadap PGL-1 dengan metode *enzyme linked immunosorbent assay* (ELISA) yang memerlukan ketrampilan khusus untuk dapat

melaksanakannya.<sup>8</sup> Pada tahun 1987 Izumi dan kawan-kawan mengembangkan pemeriksaan serologi yang lebih sederhana, *gelatin particle agglutination test*. Pemeriksaan ini dapat digunakan untuk penelitian epidemiologis di lapangan. Karena teknik pelaksanaannya lebih mudah dan tidak memerlukan pengalaman, ketrampilan maupun laboratorium khusus, tetapi tingkat sensitifitas dan spesifisitasnya sebanding dengan pemeriksaan serologi yang memakai teknik ELISA.<sup>9</sup>

Jalur penularan lepra sampai saat ini belum seluruhnya terungkap.<sup>10,11</sup> Meskipun penularannya ke dalam tubuh manusia belum diketahui secara pasti, beberapa penelitian menunjukkan bahwa *M. leprae* seringkali masuk melalui luka pada kulit yang terkontaminasi atau inokulasi dan melalui mukosa nasal.<sup>12</sup>

Teori terbaru mengenai transmisi *M. leprae* dari penderita ke orang-orang disekitarnya adalah melalui inhalasi, dan cara ini dianggap lebih berperan dari pada kontak kulit ke kulit.<sup>13</sup> Teori penularan inhalasi mempunyai arti bahwa semua orang yang kontak memiliki kesempatan yang sama untuk terinfeksi *M. leprae*.

Faktor yang dianggap penting untuk terjadinya penularan lepra adalah kontak yang lama, intim serta berlangsung terus menerus. Penyakit lepra banyak menyerang golongan masyarakat dengan sosio-ekonomi rendah. Hal ini dikaitkan dengan rendahnya daya tahan tubuh secara umum, gizi yang kurang baik serta lingkungan dan higiene yang kurang baik.<sup>14</sup> Menurut Komite ahli WHO ke-7 untuk Lepra (1997), dikatakan bahwa aplikasi BCG secara luas mungkin merupakan faktor yang memberi andil terhadap penurunan kejadian lepra yang diamati pada populasi tertentu.<sup>15</sup>

De Witt melaporkan tidak hanya pasien lepra MB yang membawa kuman *M. leprae* pada hidungnya tetapi juga orang yang dekat dengan penderita seperti orang serumah, tetangga dan tenaga kesehatan. Hasil penelitian menunjukkan keberadaan *M. leprae* 19% pada pekerja kesehatan. Ekskresi nasal *M. leprae* pada individu lepra subklinis juga bertanggung jawab dalam hal transmisi penyakit, meskipun hal ini belum dapat dibuktikan.<sup>16</sup>

Karyawan rumah sakit menjadi kelompok yang mempunyai risiko untuk tertular, sehingga perlu dilakukan pemeriksaan serologi untuk deteksi apakah mereka sudah tertular dan mengetahui hubungan dengan faktor-faktor yang mempengaruhinya sehingga dapat dijadikan dasar untuk menentukan sikap serta langkah selanjutnya

Pada penelitian ini sampel penelitian dipilih RSUD Tugurejo karena sebagian besar karyawan RSUD Tugurejo pernah kontak dengan penderita lepra. Selain itu mengingat status RSUD Tugurejo sebelumnya adalah RS Kusta (sebelum tahun 2000) sehingga pada umumnya karyawan telah kontak lama dan erat dengan penderita lepra.

## **2. RUMUSAN MASALAH**

Dengan memperhatikan latar belakang masalah diatas, dapat dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut:

1. Berapa banyak karyawan RSUD Tugurejo yang menderita lepra subklinis.
2. Faktor-faktor apa yang berhubungan dengan penularan lepra subklinis.  
(jenis pekerjaan, tempat kerja, lama kontak, status gizi / indeks massa tubuh dan riwayat vaksinasi BCG)

## **3. TUJUAN PENELITIAN**

### **3.1. TUJUAN UMUM**

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui berapa banyak individu yang menderita lepra subklinis dikalangan karyawan RSUD Tugurejo berdasarkan pemeriksaan *Mycobacterium Leprae Particle Agglutination* (MLPA) dan mencari hubungan dengan faktor-faktor yang mempengaruhinya.

### **3.2. TUJUAN KHUSUS**

1. Mengetahui kepositifan dan titer hasil pemeriksaan MLPA pada karyawan RS.
2. Mempelajari hubungan lama kerja di RS dengan hasil pemeriksaan MLPA.

3. Mempelajari hubungan tempat bekerja dan jenis pekerjaan (keamatan kerja) dengan hasil pemeriksaan MLPA.
4. Mempelajari hubungan status gizi dengan hasil pemeriksaan MLPA.
5. Mempelajari ada tidaknya hubungan riwayat imunisasi BCG dengan hasil pemeriksaan MLPA.

#### **4. MANFAAT PENELITIAN**

Penelitian ini akan berguna untuk mengetahui berapa banyak karyawan RSUD Tugurejo yang menderita lepra subklinis dengan pemeriksaan serologi MLPA dan mengetahui faktor-faktor yang berhubungan dengan terjadinya lepra subklinis sehingga dapat dijadikan dasar untuk mengambil sikap guna pencegahan dan tindakan yang perlu dilakukan selanjutnya .

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **1. TINJAUAN UMUM ASPEK KLINIS PENYAKIT LEpra**

##### **1.1. DEFINISI**

Penyakit lepra adalah penyakit infeksi menahun pada manusia yang disebabkan oleh kuman *Mycobacterium leprae*, yang secara primer menyerang susunan saraf perifer dan sekunder menyerang kulit, mukosa mulut, saluran nafas bagian atas, sistim retikoloendotelial, mata, otot, tulang dan testis.<sup>1,2</sup>

##### **1.2. SEJARAH**

Penyakit lepra adalah penyakit yang setua peradaban manusia, karena telah lama diketahui dan ditulis dalam kitab-kitab kuno. Dalam kitab Sushrat Samhita di zaman India kuno (1300 SM), telah dicantumkan adanya penyakit yang disebut *khust* dengan deskripsi penyakit yang sesuai dengan lepra yang dikenal saat ini. Istilah lepra sendiri berasal dari bahasa Yunani kuno dalam Kitab Perjanjian Baru, yang merupakan terjemahan dari istilah *zaraath* dari bahasa Ibrani kuno yang tercantum dalam Kitab Perjanjian Lama.<sup>1,2</sup>

##### **1.3. EPIDEMIOLOGI**

Penyakit lepra banyak ditemukan di daerah tropis dan subtropis. Penyebarannya terutama di benua Afrika, Asia dan Amerika latin. Pada tahun 1988 jumlah penderita lepra di seluruh dunia diperkirakan mencapai 12 juta orang (WHO, 1988). Indonesia memiliki jumlah kasus terbanyak di dunia sesudah India, Brasil dan Bangladesh (WHO, 1995).<sup>4,5</sup> Penyebaran penyakit ini tidak merata, sebagian besar kasus ditemukan di Indonesia Bagian Timur disertai adanya kantong-kantong endemik dengan prevalensi cukup tinggi.<sup>5,7</sup>

Penyakit ini menyerang segala umur, namun jarang sekali pada anak dibawah usia 3 tahun. Hal ini diduga berkaitan dengan masa inkubasi yang cukup lama.<sup>12</sup> Namun meskipun sebagian besar penduduk di daerah endemik lepra

pernah terinfeksi *M. leprae*, tidak semua akan terserang penyakit ini karena adanya kekebalan alamiah terhadap kuman tersebut. Diperkirakan sekitar 15% dari populasi di daerah endemis kekebalan tubuhnya tidak cukup untuk membunuh kuman yang masuk dan kemungkinan suatu saat bisa terserang penyakit ini.<sup>13</sup>

#### 1.4. ETIOLOGI

*Mycobacterium leprae* pertamakali ditemukan oleh Armaeur Hansen pada tahun 1873, karena jasa beliau ini maka penyakit ini disebut *Morbus Hansen*.<sup>1,14</sup>

Pada tahun 1964 R.J. Rees berhasil membiakkan kuman lepra ini pada telapak kaki tikus. Selanjutnya kuman ini berhasil dibiakkan pada binatang sejenis trenggiling yang disebut *nine banded Armadilo* (*Dasypus novemcinctus*) oleh Kircheimer dari Carville USA sehingga dapat menghasilkan kuman *M. leprae* yang banyak dipakai untuk penelitian.<sup>14</sup>

*M. leprae* berbentuk batang lurus atau sedikit melengkung dengan panjang 1-8 mikrometer dan berdiameter 0,3 mikrometer. Bersifat obligat intraseluler, merupakan kuman tahan asam. *M. leprae* membelah diri secara binnari, berbiak sangat lambat dan merupakan bakteri gram positif, bersifat tahan asam, berwarna merah terang bila diwarnai dengan karbol fuksin.<sup>1,2,14</sup>

Hingga saat ini *M. leprae* merupakan salah satu jenis mikobakteria yang belum berhasil dibiakkan dengan media buatan. Pemiakan yang bisa dilakukan pada saat ini adalah secara invivo. Inokulasi menunjukkan waktu pembelahan kuman lepra antara 12-14 hari. Sifat multiplikasi ini lebih lambat daripada *M. tuberculosis* yang hanya memerlukan waktu 20 jam.<sup>15</sup> Hal inilah yang menyebabkan masa inkubasi dan perjalanan penyakit lepra berlangsung lama dan menyebabkan semua manifestasinya menjadi kronis. Kuman lepra hidup pada temperatur optimum sekitar 30<sup>0</sup> C, oleh karena itu kuman ini mempunyai predileksi pada daerah-daerah dingin pada tubuh misalnya saluran pernafasan, testis, ruang anterior mata, kulit terutama cuping telinga dan jari-jari.<sup>2,16</sup>



### 1.5. STRUKTUR DAN KOMPOSISI SEL *MYCOBACTERIUM LEPRAE*

Pengamatan ini didapatkan dengan mikroskop elektron dan biologi molekuler.

Struktur dan komposisi *M. leprae* terdiri atas : <sup>14,17</sup>

#### a. Kapsul

Suatu bahan yang transparan atau berbuih yang menyelimuti *M. leprae* yang terdiri atas 2 macam lemak yaitu *phthiocerol dimycoerol* yang berfungsi sebagai pelindung pasif dan *phenolic glycolipid* yang merupakan gabungan dari molekul trisakarida, phenol dan lemak.

#### b. Dinding sel

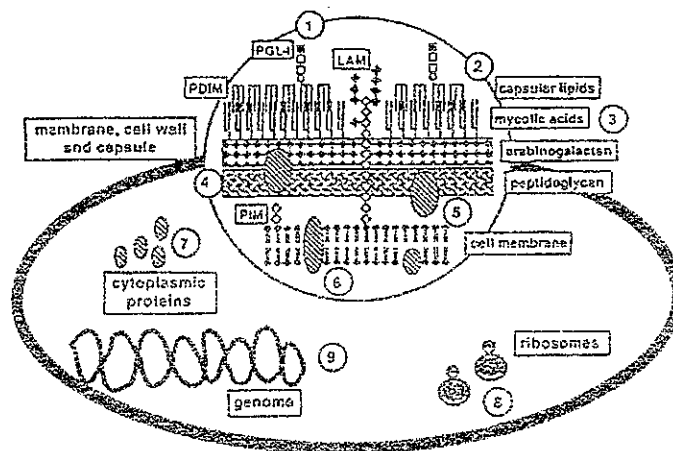
Dinding sel ini terdiri atas 2 lapisan yaitu lapisan luar dan lapisan dalam. Lapisan luar merupakan lapisan transparan yang terdiri dari lipopolisakarida yang tersusun dari rantai cabang arabinogalaktan dan rantai panjang asam mikolik. Lapisan dalam mengandung peptidoglikan yang merupakan karbohidrat yang terikat rantai peptida yang terdiri dari ikatan asam amino yang spesifik *M. leprae*. Fungsi dinding sel ini sebagai pembentuk sel dan melindungi dari pengaruh luar.

#### c. Membran

Lapisan membran ini tersusun dari lemak dan protein. Protein yang menyusun membran ini diduga merupakan suatu enzim yang mengatur transport aktif dan pasif molekul serta merupakan jaringan target dari kemoterapi penyakit lepra.

#### d. Sitoplasma

Mengandung *storage granule*, asam deoksiribonukleat (DNA) yang berfungsi sebagai material genetis dan ribosom yang terdiri dari protein yang berfungsi menterjemahkan informasi genetis dan multiplikasi.



Gambar 1. Struktur *M. leprae* secara skematik

#### 1.6. STRUKTUR ANTIGENIK *MYCOBACTERIUM LEPRAE*

*M. leprae* merupakan kuman yang bersifat intraseluler obligat (hanya dapat hidup di dalam sel) dan dapat bertahan terhadap aksi fagositosis kuman karena mempunyai dinding sel yang sangat kuat dan resisten terhadap aksi lisosim. Struktur sel kuman ini mempunyai banyak persamaan dengan struktur mikobakteria lain, sehingga didapatkan reaksi silang antara antigen kuman-kuman mikobakteria. Berdasarkan struktur antigennya, *M. leprae* memiliki *genus-specific antigen* (grup I), tetapi tidak memiliki antigen (grup II), namun memiliki antigen khas untuk spesiesnya (grup IV).<sup>18</sup>

Pemeriksaan ultra-struktur *M. leprae* dengan mikroskop elektron menunjukkan bahwa dinding kapsul kuman ini diselubungi oleh zat yang transparan dan di bawahnya terdapat pita-pita dan lembaran tipis. Dengan proses biokimia terbukti bahwa lapisan tersebut mengandung glikolipid yang selanjutnya dikenal sebagai *phenolic glycolipid* (PGL). Antigen PGL ini hanya ditemukan pada *M. leprae* saja dan merupakan antigen spesifik. Dikenal PGL-1, PGL-2 dan PGL-3, namun PGL-1 yang dianggap paling penting untuk pemeriksaan imunologis. Determinan antigenik PGL-1 terletak pada *specific terminal*

*trisaccharide* dari kompleks ini dan *residu 3,6-di-o-methyl glucose terminal* dianggap bagian yang imunodominan.<sup>7,18</sup>

Dua jenis antigen lain golongan karbohidrat juga telah ditemukan yaitu *lipo-arabinomanan* (LAM) dan *peptidoglikan*, namun keduanya tidak spesifik untuk *M. leprae*. Kuman ini juga memiliki antigen golongan protein dan saat ini telah diketahui beberapa jenis yang dapat menimbulkan respons imun. Komponen protein yang bersifat antigenik ini dibedakan berdasarkan berat molekulnya dan telah diketahui antigen 12 KD (Kilo Dalton), 18 KD, 28 KD, 36 KD, 55 KD dan 65 KD.<sup>7,14</sup>

Sel *M. leprae* tersusun secara kompleks yang terdiri dari karbohidrat, lemak dan protein yang semuanya merupakan bahan-bahan imunogenik.<sup>18</sup>

Pada Kongres Penyakit Lepra Internasional ke-13 pada tahun 1988 di Belanda telah disepakati pengidentifikasian 7 macam antigen protein berdasarkan berat molekulnya dan 2 antigen glikolipid yaitu *Phenolic glicolipid 1 (PGL1)* dan *Lipoarabinomanan B (LAM-B)* pada *M.leprae*.<sup>19</sup>

a. *Phenolic glicolipid 1 (PGL-1)*

Berasal dari kapsul *M. leprae* yang mengandung 3 molekul gula yang termetilasi dan molekul lemak (pthiocerol) melalui molekul fenol.<sup>20</sup> Strukturnya diidentifikasi oleh PJ Brennan. Penelitian Young dan Izumi mendapatkan bahwa PGL-1 dapat ditemukan dalam jumlah banyak pada penderita lepra tipe lepromatosa.<sup>9</sup>

Antigen PGL-1 ternyata dapat dideteksi pada air liur, serum, atau urine penderita lepra tipe multibasiler dengan menggunakan monoklonal antibodi yang diberi radioisotop. Antibodi yang dideteksi dengan metode ELISA dari PGL-1 adalah dari jenis IgM.<sup>19</sup>

Korelasi linear positif didapatkan antara Indeks Bakteri dan IgM anti PGL-1.<sup>21</sup> Pada tahun 1990 dikembangkan suatu tes yang sederhana dan mempunyai sensitifitas serta spesifitas yang relatif sama dengan metode ELISA yaitu *Mycobacterium Leprae Particle Agglutination test (MLPA)*. Tes ini diperkenalkan oleh Shinzo Izumi dan kawan-kawan dari *National Institute for Leprosy Research Tokyo Japan*. Penggunaan tes ini lebih murah dan praktis

karena itu dapat dipergunakan di lapangan untuk pemeriksaan masal atau penelitian epidemiologi.<sup>7,23</sup>

*b. Lipoarabinomanan (LAM)*

Lipoarabinomanan berasal dari dinding sel yang komposisinya terdiri dari arabinosa dan manosa yang terikat pada struktur lipopolisakarida terfosforilasi yang lebih dikenal sebagai LAM-B. Ini juga merupakan antigen yang dominan pada *M. leprae*.<sup>23</sup>

Brennan menduga bahwa berdasarkan struktur kimianya LAM-B berasal dari dinding sel dan ruangan periplasma serta mempunyai hubungan dengan membran sitoplasma. Antibodi yang ditimbulkannya dari jenis IgG, tetapi LAM-B dapat mengadakan reaksi silang dengan antigen dari *Mycobacterium* lainnya, sehingga tidak spesifik untuk *M. leprae*.<sup>18,23</sup>

## 1.7. JALUR PENULARAN

Sampai saat ini alur penularan lepra yang sebenarnya masih belum seluruhnya terungkap.<sup>24</sup> Pada saat ini yang dianggap sebagai tempat keluarnya kuman dari sumber penularan adalah mukosa hidung penderita lepra tipe lepromatosa yang belum diobati, karena seringkali ditemukan basil lepra dalam jumlah yang banyak pada mukosa hidungnya. Begitu pula pada lesi kulit nodular yang memecah bisa ditemukan banyak basil yang keluar dari luka tersebut. Dengan demikian penularan penyakit lepra yang paling mungkin adalah secara *droplet infection* dengan *port d'entre* adalah mukosa hidung.<sup>22, 24-26</sup>

Teori terbaru mengenai transmisi *M. leprae* dari penderita ke orang-orang disekitarnya adalah melalui inhalasi, dan cara ini dianggap lebih berperan dari pada kontak kulit ke kulit.<sup>22</sup> Teori penularan inhalasi mempunyai arti bahwa semua orang yang kontak memiliki kesempatan yang sama untuk terinfeksi *M. leprae*. Hal ini dihubungkan juga dengan kemampuan hidup basil lepra di luar tubuh manusia yang dapat mencapai 7-9 hari.<sup>14,22</sup>

## **2. FAKTOR-FAKTOR YANG BERHUBUNGAN DENGAN PENULARAN *MYCOBACTERIUM LEPRAE***

Jalur penularan lepra sampai saat ini belum seluruhnya terungkap.<sup>24, 27</sup> Meskipun penularannya ke dalam tubuh manusia belum diketahui secara pasti, beberapa penelitian menunjukkan bahwa bakteri tersebut seringkali masuk melalui luka pada kulit yang terkontaminasi (inokulasi) dan melalui mukosa nasal.<sup>28</sup> Faktor yang dianggap penting untuk terjadinya penularan lepra adalah kontak yang lama, intim serta berlangsung terus menerus. Penyakit lepra banyak menyerang golongan masyarakat dengan sosio-ekonomi rendah. Hal ini dikaitkan dengan rendahnya daya tahan tubuh secara umum, gizi yang kurang baik dan lingkungan serta higiene yang kurang baik.<sup>27</sup>

### **2.1. LAMA, FREKUENSI DAN KEDEKATAN KONTAK**

Faktor yang dianggap penting untuk terjadinya penularan lepra adalah kontak yang lama, intim, serta berlangsung terus menerus.<sup>22,27</sup> Berbagai penelitian memperlihatkan bahwa individu yang tinggal serumah dengan penderita lepra tipe MB mempunyai risiko penyakit 5-8 kali lipat untuk tertular penyakit dibandingkan individu yang tanpa kontak.<sup>29</sup> Seorang yang kontak dengan pasien lepra mempunyai risiko menderita sakit lepra 4 kali lebih besar daripada orang yang tidak kontak.<sup>22</sup> Beberapa peneliti melaporkan angka seropositif lepra berhubungan dengan umur dan lamanya kontak.<sup>7</sup>

De Witt melaporkan tidak hanya pasien lepra MB yang membawa kuman *M.leprae* pada hidungnya tetapi juga orang yang dekat dengan penderita seperti orang serumah, tetangga dan tenaga kesehatan. Hasil penelitian menunjukkan keberadaan *M.leprae* 19% pada pekerja kesehatan. Ekskresi nasal *M. leprae* pada individu yang terinfeksi secara subklinik juga bertanggung jawab dalam hal transmisi penyakit, meskipun hal ini belum dapat dibuktikan.<sup>25</sup> De Witt juga melaporkan beberapa kasus negatif yang kemudian berubah menjadi positif setelah 1,5 tahun.<sup>30</sup>

## 2.2. STATUS GIZI DAN STATUS EKONOMI

Penyakit lepra banyak menyerang masyarakat dengan sosial ekonomi rendah. Hal ini dikaitkan dengan rendahnya daya tahan tubuh, gizi yang kurang baik dan lingkungan serta higiene yang tidak baik.<sup>27</sup>

Faktor nutrisi dikatakan berperan dalam penularan *M. leprae*. Kejadian lepra tampak berkaitan dengan rendahnya produksi susu dan gandum. Menurut Berg kondisi nutrisi sangat membaik pada pertengahan kedua abad 19, dan juga perbaikan pendapatan perkapita membuat populasi Norwegia lebih resisten terhadap infeksi *M. leprae*.<sup>31</sup>

Noorden (1989) menyebutkan faktor etnik, iklim, nutrisi, migrasi dan kondisi sosial ekonomi juga berpengaruh.<sup>12,22</sup> Dikatakan bahwa sosial ekonomi rendah, kondisi rumah yang buruk dan terlalu padat berpengaruh terhadap penularan penyakit lepra. Rendahnya angka pasien baru di Eropa dihubungkan dengan perbaikan keadaan sosial ekonomi.<sup>12</sup>

Faktor kepadatan penduduk dan kepadatan anggota keluarga yang tinggal dalam satu rumah juga mempengaruhi kesempatan seseorang untuk tertular lepra. Risiko akan lebih besar lagi, jika ditunjang oleh kondisi rumah yang tidak memenuhi syarat, misalnya kelembaban dan pertukaran udara yang kurang.<sup>22</sup> Kecuali itu endemisitas di suatu daerah juga penting.<sup>5,22</sup>

## 2.3. IMUNISASI BCG

Menurut Komite ahli WHO ke-7 untuk Lepra dikatakan bahwa aplikasi BCG secara luas mungkin merupakan faktor yang memberi andil terhadap penurunan kejadian lepra yang diamati pada populasi tertentu.<sup>32</sup>

Penelitian di Uganda yang dievaluasi selama 8 tahun menunjukkan bahwa subyek kontrol dengan vaksinasi BCG menunjukkan penurunan yang dramatis dari 9,8/1000 pertahun menjadi 0,9/1000 pertahun.<sup>2</sup>

Beberapa penelitian memperlihatkan bahwa vaksinasi ulangan BCG menurunkan risiko terjadinya lepra. Penambahan kuman *M. leprae* yang dimatikan ke dalam vaksinasi BCG tampaknya tidak meningkatkan perlindungan yang diberikan dibandingkan dengan pemberian BCG secara tunggal.

Perlindungan yang diberikan oleh vaksin BCG memberikan hasil yang maksimal bila vaksin diberikan sebelum usia 15 tahun.<sup>25</sup> Suatu penelitian yang dilakukan di daerah pedesaan India diperoleh hasil individu tanpa skar BCG memiliki prevalensi lepra sedikit lebih tinggi (6,7/1000) dibandingkan individu dengan skar BCG (5,5/1000).<sup>25</sup>

## **2.4. FAKTOR GENETIK**

Ottenhoff menyebutkan faktor genetik yang mungkin berkaitan dengan kerentanan terhadap infeksi *M. leprae*, virulensi *M. leprae*, serta status imunologik seseorang.<sup>22</sup>

Faktor genetik telah lama dipertimbangkan karena memiliki peranan yang besar untuk terjadinya penyakit lepra pada suatu kelompok tertentu. Pada pengamatan yang dilakukan pada suatu kelompok masyarakat terlihat mengapa pada kelompok individu tertentu dapat berkembang menjadi lepra, sedangkan kelompok lainnya tidak berkembang menjadi penyakit lepra. Hal ini tidak dapat disangkal bahwa faktor host memainkan peranan penting, namun belum jelas peranan faktor genetik terhadap faktor lainnya dalam penentuan manifestasi kliniknya.<sup>25</sup>

Respon yang terjadi akibat adanya *M. leprae* dapat sangat berbeda. Keadaan ini terjadi dibawah kontrol genetika. Faktor genetik yang berperan salah satunya berada di bawah sistem *Human Leucocyte Antigen* (HLA).<sup>20,25</sup>

## **3. PENYAKIT LEPRA**

### **3.1. PERJALANAN KLINIS PENYAKIT LEPRA**

Perjalanan klinik penyakit lepra merupakan suatu proses yang lambat dan berjalan bertahun-tahun, sehingga acapkali si penderita tidak menyadari adanya proses penyakit di dalam tubuhnya. Sebagian besar penduduk yang tinggal di daerah endemik pernah terinfeksi kuman *M. leprae*. Namun karena adanya kekebalan alamiah, hanya sekitar 15% dari mereka yang mungkin akan menjadi sakit. Pada mereka yang kekebalan alamiahnya tidak berhasil membunuh kuman yang masuk, terjadi perkembangbiakan kuman di dalam sel Schwann di

perineurium. Proses ini berjalan sangat lambat sebelum munculnya gejala klinik yang pertama. Setelah melewati masa inkubasi yang cukup lama (sekitar 2-5 tahun) akan muncul gejala awal penyakit yang bentuknya belum khas, berupa bercak dengan sedikit gangguan sensasi pada kulit disertai dengan berkurangnya produksi keringat setempat. Keadaan ini disebut *fase indeterminate* dan dianggap sebagai fase dimana kelainan yang terjadi masih belum dipengaruhi oleh sistem kekebalan tubuh.<sup>33</sup>

Meskipun tidak semua bentuk Indeterminate akan berlanjut menjadi lepra manifes, dalam beberapa tahun setelah kelainan klinik yang pertama ditemukan biasanya akan muncul gejala klinik yang karakteristik.<sup>3,34</sup> Kelainan ini bervariasi, bisa pada kulit, saraf tepi maupun organ-organ lainnya. Bentuk kelainan yang terjadi tergantung tipe penyakit lepra dan berkaitan erat dengan status imunologik penderita.<sup>7,33,35</sup>

### 3.2. GEJALA KLINIS DAN DIAGNOSIS PENYAKIT LEpra

Penyakit lepra dapat menyerang semua organ tubuh dan menyebabkan bermacam-macam keluhan dan gejala klinis. Bentuk keluhan penderita bervariasi mulai dari keluhan adanya kulit yang tidak berasa (*anestesi*), rasa semutan (*parestesi*), nyeri saraf (*neuralgia*) ataupun oleh karena gangguan akibat kelumpuhan otot intrinsik pada tangan dan kaki. Pada keadaan reaksi lepra bisa timbul gejala umum seperti malaise, sefalgi, artralgi, dll. Kelainan pada kulit bisa berupa bercak yang mati rasa (*makula anestetika*), penebalan kulit (*papula* atau *plakat*), penonjolan kulit (*nodula*) maupun tukak (*ulkus*). Pada saraf tepi biasanya timbul penebalan saraf yang disertai peradangan (*neuritis*). Peradangan saraf yang akut dapat berakibat kelumpuhan dari otot-otot yang disarafinya. Pada tipe lepromatosa, akibat invasi kuman serta peradangan menahun di banyak organ, bisa ditemukan gejala klinik yang khas antara lain: *madarosis* (kerontokan rambut alis mata), penebalan cuping telinga, *saddle nose* (kerusakan tulang rawan hidung), *fasies leonina* (muka seperti singa), *ginekomastia* (pembesaran buah dada pria), *orkitis* (keradangan testis).<sup>2,3,36,37</sup>



Diagnosis penyakit lepra biasanya ditegakkan dengan ditemukannya gejala klinik yang khas serta ditemukannya BTA dari sediaan apus sayatan kulit.

Dalam Program Pemberantasan Lepra, WHO menganjurkan penggunaan 3 kriteria untuk diagnosis lepra sbb:

1. Lesi kulit yang berupa bercak hipopigmentasi atau lesi kulit kemerahan dengan berkurangnya sensasi berbatas tegas.
2. Adanya keterlibatan syaraf perifer, seperti tampak pada penebalan berbatas tegas dengan hilangnya sensasi.
3. Ditemukannya basil tahan asam pada hapusan kulit.

Diagnosis lepra dapat ditegakkan apabila ditemukan sedikitnya satu dari ketiga kriteria di atas (*World Health Organization*, 1997).<sup>2,11</sup>

### 3.3. IMUNOPATOGENESIS PENYAKIT LEPRO

#### RESPON IMUN PADA PENYAKIT LEPRO

Sejak lama para pakar menganggap bahwa penyakit lepra adalah penyakit dengan defek imunologik yang ditimbulkan oleh *M. leprae*. Defek ini bersifat spesifik, tetapi seberapa besar pengaruh kuman serta pada tingkat mana kerusakan yang timbul hingga kini masih belum jelas.<sup>8,36,37</sup>

Selain anggapan di atas, para ahli bersepakat pula bahwa fenomena imunologik pada penyakit lepra juga mirip dengan berbagai keadaan akibat fenomena “pisau bermata dua”. Di satu sisi respons imun akan menghancurkan kuman, namun pada sisi lainnya juga akan mengakibatkan kerusakan pada sel atau jaringan tubuh manusia.<sup>35</sup>

Untuk menghadapi rangsangan dari luar tubuh, dikenal ada 2 tingkatan sistem kekebalan tubuh yaitu *innate immunity* (kekebalan alamiah) dan *adaptive/acquired immunity* (kekebalan yang didapat). Perbedaan utama keduanya adalah mengenai spesifisitas dan *immunologic memory*. Adanya defek imunologik pada lepra yang bersifat spesifik menunjukkan bahwa gangguan yang terjadi adalah pada tingkat *adaptive/acquired immunity* dan bukan pada tingkat *innate immunity*. Dengan demikian gangguan dapat terjadi pada tingkat sel penyaji

antigen, limfosit T atau B, atau pada proses pembentukan limfokin atau antibodi.<sup>35,37</sup>

### 3.3.1. *Innate immunity* pada penyakit lepra

Kuman *M. leprae* yang masuk ke dalam tubuh dan berhasil melewati sistem pertahanan lapis pertama akan difagosit, kemudian ikut bersama monosit dalam aliran darah. Selama di dalam monosit, kuman tersebut tidak terbunuh dan bahkan mampu berkembang biak. Keadaan ini disebut *Trojan horse phenomenon*, yaitu kuman ikut menumpang dan berkembang dalam salah satu sel tubuh tanpa dideteksi oleh sistem imunitas yang ada. Suatu saat monosit tersebut akan mati dan pecah, kuman menyebar dan akan mencapai sel Schwann di perineurium saraf tepi yang merupakan predileksi untuk hidupnya *M. leprae*. Sel ini adalah non profesional phagocyte serta tidak mengekspresikan molekul MHC kelas II di permukaannya, kecuali bila sudah diaktifkan oleh IFN-gamma. Dengan tidak adanya MHC kelas II ini maka sel Schwann yang terinfeksi tidak dapat berkomunikasi dengan sel limfosit T, sehingga kuman di dalam sel Schwann tidak terdeteksi oleh sistem imun. Karena *M. leprae* sendiri tahan terhadap lisosim, maka kuman tersebut dapat berkembang biak di dalam sel Schwann. Selanjutnya bila sel Schwann tersebut mati, *M. leprae* akan keluar ketika sel pecah dan ditangkap kembali oleh sel fagosit lainnya, termasuk juga sel Schwann. Respon imun seluler akan bekerja bila kuman ditangkap oleh sel fagosit yang profesional, khususnya sel makrofag. Setelah melewati fase pencernaan dan penyajian oleh molekul MHC kelas II, sel limfosit Th/CD4 akan mengenali dan dimulailah rangkaian proses respon imun seluler.<sup>35,37</sup>

### 3.3.2. *Adaptive immunity* pada penyakit lepra

Proses imunitas yang spesifik mulai bekerja setelah kuman yang masuk dikenal oleh sistem imun tubuh. Karena sifat *M. leprae* adalah intra-seluler obligat, maka penghancuran kuman yang efektif harus melalui respon imun seluler. Pada individu yang sehat, rangkaian respon imun seluler akan segera

berlangsung dengan hasil akhir penghancuran *M. leprae* baik penghancuran di dalam makrofag maupun melalui penghancuran sel target oleh sel sitotoksik (Tc).

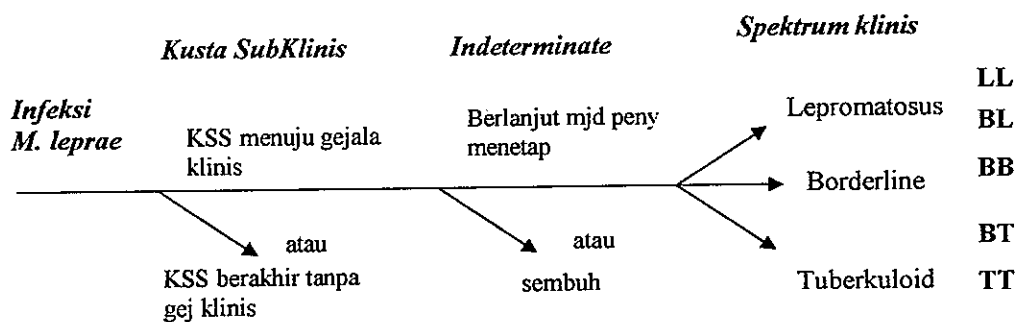
Respon imun seluler pada penyakit lepra ditujukan untuk mengeliminasi kuman *M. leprae* yang hidup dan berkembang di dalam sel-sel tubuh. Menurut konsep teori yang klasik telah diketahui bahwa penghancuran *M. leprae* di dalam makrofag terjadi sebagai hasil kerja sama antara makrofag dan limfosit T.<sup>37</sup>

Teori yang klasik tentang respon imun seluler penyakit lepra dimulai dengan makrofag yang menangkap dan memproses antigen, lalu terjadi kontak dengan sel limfosit T yang akan memproduksi IFN-gamma untuk mengaktifkan makrofag tersebut sebagai penghancuran antigen *M. leprae*. Namun dalam perkembangannya ternyata diketahui bahwa proses yang terjadi tidak sesederhana di atas, melainkan sangat kompleks dan melibatkan berbagai sitokin. Makrofag yang telah menangkap dan menyajikan antigen akan mengaktifkan sel limfosit CD4 dan CD8, sehingga mengalami proliferasi dan diferensiasi menjadi beberapa jenis sel limfosit yang aktif. Terbentuk beberapa jenis sel Tc dari CD4 dan CD8, yang akan menyerang makrofag yang mengandung antigen yang dikenalnya. Selain itu dengan bantuan sitokin dari sel T gamma-delta serta IFN-gamma dari sel NK, makrofag akan memperkuat proses penghancuran kuman dalam fungsi fagosom-lisosom. Terbentuk pula sel limfosit Th1, Th2, dan Th0 dengan masing-masing jenis sitokinnya. Aktivitas Th1 dan Th2 saling berantagonis membentuk keseimbangan antara imunitas seluler dan humoral. Faktor lain yang masih terus diteliti adalah peranan sitokin pada penyakit lepra.<sup>37</sup>

Apabila dihubungkan dengan adanya keseimbangan akibat pengaruh interleukin dari Th1 dan Th2, maka Th1 berperan dominan pada tipe tuberkuloid sedangkan Th2 pada tipe lepromatosa. Hal ini terbukti pada penelitian terhadap limfosit penderita lepra tipe tuberkuloid serta nara-kontak lepra yaitu produksi IFN gamma yang tinggi dan IL-4 yang rendah bila dirangsang dengan *M. leprae*. Secara histokimia juga terlihat bahwa limfosit pada kulit tipe tuberkuloid memproduksi cukup banyak IL-2. Limfosit pada kulit tipe lepromatosa didapatkan konsentrasi IL-4, IL-5, dan IL-10 yang tinggi dan tidak ditemukan IFN-gamma maupun IL-2.<sup>35</sup>

Konsep klasifikasi lepra yang dikemukakan oleh Ridley dan Jopling hingga saat ini masih relevan untuk menerangkan mengapa gejala klinis lepra begitu bervariasi, sehingga merupakan satu spektrum. Pada satu sisi terjadi bentuk tuberkuloid (TT) yang mempunyai respon imun seluler yang tinggi dan sisi yang lain terjadi bentuk lepromatosa (LL) yang respon imunnya lumpuh. Di antara kedua bentuk polar ini terdapat 3 tipe lepra yang imunitasnya tidak stabil, sehingga dapat bergeser dari BL ke BB atau dari BT ke BB dan sebaliknya.<sup>35,37</sup>

Gambar 2. Spektrum klinis penyakit lepra



Dari penelitian mengenai lepra subklinis di daerah endemik lepra, diketahui bahwa respon imun terhadap kuman *M. leprae* ini merupakan satu spektrum. Pada narakontak dengan titer antibodi rendah, uji kulit leprominnya cukup kuat dengan hasil uji transformasi limfosit yang kuat serta fungsi sel limfosit Th1 yang dominan pada uji in vitro. Sebaliknya pada mereka yang titer antibodinya tinggi ternyata uji leprominnya rendah, transformasi limfosit yang lemah serta peranan Th2 yang dominan.<sup>35</sup>

Peningkatan imunoglobulin ini biasanya kelas IgG, IgM dan IgA. Sedangkan jenis komplemen yang dilaporkan meningkat adalah C1q, C1r, dan C4. Beberapa jenis auto-antibodi yang sering ditemukan meningkat pada tipe lepromatosa adalah faktor reumatoid, antinuclear antibodi (ANA), anti-tiroglobulin. Selain itu dapat ditemukan pula peningkatan anti streptolisin O (ASO), dan C reaktif protein (CRP). Produksi antibodi yang berlebihan ini diduga akibat

lumpuhnya sistem imunitas seluler (anergi), sehingga kontrol terhadap sel limfosit B menjadi hilang dan sel B terus memproduksi antibodi. Hal ini yang menyebabkan terjadinya reaksi lepra tipe 2 atau eritema nodosum leprosum (ENL).<sup>35</sup>

#### 4. LEPRA SUBKLINIS

##### 4.1. SEJARAH DAN ISTILAH

Istilah infeksi subklinis sudah dikenal sejak lama pada bermacam jenis penyakit infeksi baik oleh bakteri ataupun virus. Biasanya digunakan pada situasi apabila kuman telah masuk tetapi individu tersebut tidak menunjukkan gejala klinis dari penyakit itu.<sup>7,23</sup>

Istilah lain yang sering digunakan adalah stadium inkubasi, stadium asimtomatik atau stadium laten. Adanya kuman yang masuk diketahui dari pemeriksaan laboratorium, bisa secara bakteriologis ditemukan kumannya atau secara imunologis (seropositif) sebagai akibat dari masuknya kuman kedalam tubuh.<sup>7,9,22</sup>

Infeksi subklinis atau 'asimtomatik' atau 'laten' adalah keadaan dimana kuman telah masuk kedalam tubuh tetapi individu tersebut tidak menunjukkan adanya gejala klinik dari penyakit tersebut, tetapi pada pemeriksaan serologi adalah positif.<sup>5,7,22</sup>

Menurut WHO yang dimaksud dengan infeksi subklinis adalah keadaan seseorang yang mempunyai antibodi spesifik terhadap *M. leprae* tetapi belum menunjukkan gejala klinis. Infeksi subklinis mungkin merupakan tahap subklinis menuju ke penyakit dengan manifestasi klinis atau tahap subklinis yang berakhir tanpa manifestasi klinis. Infeksi subklinis ini menjadi penting artinya karena prevalensinya jauh lebih besar dibandingkan dengan lepra klinis, dilaporkan 200 kali lebih besar pada daerah yang sama. Dalam hal penyakit lepra, telah lama para pakar mencurigai adanya lepra subklinis. Mereka tampak sehat namun pemeriksaan laboratoris menunjukkan adanya tanda-tanda infeksi oleh *M. leprae*.<sup>5,7,21</sup>

Dengan berkembangnya metode serologik untuk mendeteksi adanya antibodi spesifik terhadap *M. leprae*, semakin banyak laporan ditemukannya kasus sero-positif pada narakontak lepra (Izumi 1990).<sup>5</sup>

## 4.2. EPIDEMIOLOGI LEPRO SUBKLINIS

Penyebaran kasus KS di daerah endemik maupun nonendemik lepra telah diteliti oleh para peneliti.<sup>7</sup>

Prevalensi Lepre Subklinis dibeberapa daerah<sup>7,23</sup>:

Peneliti	Metode lab.	Populasi	n	Hasil
Abe (1978)	FLA-ABS	narakontak lepra Di Jepang	43	88,4%
Bhagsawe (1990)	ELISA	penduduk desa di Papua Nugini	803	15,0%
Izumi (1990)	MLPA	narakontak lepra - serumah - sepekerjaan	70 167	7,1% 8,4%
Soebono (1992)	ELISA	narakontak lepra umur 10-19 tahun di Sulsel & Jateng	803	9,2%
Aminuddin (1993)	MLPA	narakontak lepra Di Ujungpandang	125	36,0%
Tjempakawati (1995)	MLPA	narakontak lepra di Surabaya	56	35,7%

## 3. DIAGNOSIS LEPRO SUBKLINIS

Pada banyak kasus penyakit lepra diperkirakan terdapat respon imun sehingga terjadi kegagalan multiplikasi basil *M. leprae* sebelum gejala muncul. Oleh karena itu, deteksi infeksi subklinis penyakit lepra sangat penting untuk menilai perluasan infeksi, perjalanan penyakit sekaligus kemungkinan melakukan imuno-kemoprofilaksis untuk mencegah meluasnya penyebaran penyakit ini.<sup>6,7</sup> Untuk mendeteksi infeksi subklinis ini dapat dilakukan bermacam cara: misal pemeriksaan bakteriologis, epidemiologis dan imunologis.<sup>7,34</sup>

#### 4.3.1. Pemeriksaan bakteriologis

Basil tahan asam (BTA) dapat ditemukan pada kulit maupun urin narakontak. BTA yang ditemukan pada sediaan hapus kulit kasus infeksi subklinis merupakan hal yang sangat menarik karena hal ini menyokong pendapat kemungkinan individu ini sangat berperan pada penularan penyakit. Pemeriksaan bakteriologis merupakan pemeriksaan sederhana yang sangat membantu dalam menegakkan diagnosis penyakit lepra.<sup>2</sup>

Figueredo dan Desai (1949) melaporkan ditemukannya basil tahan asam pada sediaan kulit dari nara kontak lepra yang tampak sehat. Khanolkar (1951) menemukan kasus yang sama dan menyebutnya sebagai 'kontak positif'.<sup>23</sup>

#### 4.3.2. Pemeriksaan epidemiologis

Peningkatan proporsi kepositifan BTA dari cuping telinga narakontak yang sehat pada waktu survei kedua dan survei pertama dapat ditentukan dengan cara ini.<sup>7</sup>

#### 4.3.3. Pemeriksaan imunologis

Terdapat beberapa pemeriksaan baik *in vitro* maupun *in vivo* untuk menilai imunitas seluler, serta beberapa uji serologis yang dipakai untuk mengetahui antibodi yang timbul dalam tubuh akibat adanya kuman lepra.<sup>23,33,37</sup>

##### 4.3.3.1. *Lymphocyte transformation test* (LTT)

Merupakan uji *in vitro* yang dipakai untuk mengukur keaktifan sel limfosit T. Limfosit yang dirangsang dengan antigen nonspesifik *phytohaemagglutinin* (PHA) akan mengalami transformasi menjadi sel-sel blas yang besar. Bila hal ini ditemukan berarti respons imunitas seluler baik.<sup>38,39</sup>

##### 4.3.3.2. Uji Lepromin

Merupakan uji *in vivo* yang dipakai untuk mengetahui adanya keaktifan limfosit T, berupa reaksi hipersensitivitas tipe lambat terhadap antigen *M. leprae*.<sup>39</sup>

Uji ini kurang sensitif karena dapat memberikan hasil positif pada orang yang terinfeksi dengan organisme lain yang mempunyai beberapa antigen yang sama, sehingga tidak dapat dipakai untuk diagnosis, tetapi hanya digunakan untuk menentukan klasifikasi.<sup>39</sup>

Dilakukan dengan menyuntikkan 0,1 ml reagen lepromin (antigen *M. leprae*) secara intradermal pada lengan bawah bagian fleksor beberapa sentimeter di bawah lipat siku. Penilaian reaksinya dilakukan setelah 48-72 jam (tes Fernandez) dan setelah 4 minggu (tes Mitsuda). Reaksi Fernandez positif menunjukkan adanya hipersensitivitas tipe lambat terhadap *M. leprae*. Reaksi Mitsuda menilai kemampuan menimbulkan respon imunitas seluler terhadap *M. leprae*.<sup>39</sup> Reaksi Mitsuda bukan diagnostik untuk lepra, dan hasil sering positif pada kebanyakan individu sehat yang tinggal di daerah endemik.<sup>7,29</sup>

#### 4.3.3.3. Tes *Fluorecent Leprosy Antibodi Absorption* (FLA-ABS)

Abe et al (1976) mengembangkan teknik ini untuk pemeriksaan serodiagnosis dini pada penyakit lepra. Tes ini berdasarkan reaksi antigen *M. leprae* yang utuh (dari armadilo) dengan serum penderita yang mengandung antibodi spesifik terhadap antigen tersebut. Pada ikatan yang terjadi diberikan konjugat gamma globulin anti human yang diberi label zat fluoresens sehingga dapat dideteksi dengan mikroskop ultraviolet dan diukur intensitasnya. Pemakaian kardiolopin, lesitin serta suspensi BCG dan *M. vaccae* untuk mengabsorpsi komponen reaksi silang dan antibodi non spesifik menyebabkan peningkatan spesifitasnya (Abe, 1983; Bharadwaj, 1993). Menurut Abe (1993) tingkat spesifisitas dan sensitifisitas tes FLA-ABS ini untuk penyakit lepra sebesar 99,1% dan 92,2 % (4,112). Dari penelitian yang dilakukan oleh Amezcua et al. (1987) didapatkan tingkat spesifisitas 100% dan sensitifisitas 99%.<sup>7</sup>

Bharadwaj (1993) mendapatkan dengan tes ini hasil positif 83-88% pada kontak dengan penderita lepromatosa dan 46 % pada kontak non lepromatosa sehingga nampaknya tes ini mempunyai nilai yang besar untuk mendeteksi infeksi subklinis. Walaupun tes ini mempunyai tingkat sensitifisitas dan spesifisitas yang



tinggi namun tidak banyak dipakai oleh karena membutuhkan peralatan yang mahal, proses yang rumit dan memerlukan tenaga yang terlatih.<sup>40</sup>

#### 4.3.3.4. Tes *Enzyme Linked Immuno-Sorbent Assay* (ELISA)

Teknik ini telah banyak dipakai oleh para peneliti dengan memakai bermacam-macam antigen seperti *Whole M. leprae*, suspensi mikrobakteria lainnya seperti BCG atau *M. vaccae* (Samuel, 1983), *antigen spesifik M. leprae* yakni *phenolic glycolipid* (PGL) atau *lipoarabinomannan* (LAM-B) (Hunter et al, 1981), sintetik tri atau disaccharide PGL-I (Fujiwara et al, 1984) maupun protein 36 kDa (Klaster, 1985) dan lain-lain.<sup>41</sup>

Disini terjadi reaksi antigen dan antibodi spesifik dari serum penderita yang kemudian diberi label berupa enzim yang terkait dengan antihuman antibodi. Substrat yang tidak berwarna bila ditambahkan ke dalam enzim yang terkait ini akan diuraikan sehingga menjadi berwarna dan selanjutnya dapat dibaca dengan spektrofotometer (Samuel, 1983).<sup>23</sup> Dibanding dengan tes FLA-ABS nilai spesifisitas dan sensitifisitas tes ini lebih kecil untuk diagnosis lepra tetapi dianggap lebih mudah dan sederhana pemakaiannya (Bharadway, 1993). Antigen sintetik PGL-I yang sering dipakai dibuat dengan pengikatan terminal di-trisakarida dengan protein yang biasanya adalah BSA. Hasil penelitian menunjukkan bahwa nilai yang didapat dari antigen ini hampir sama dengan antigen PGL-I dari *whole M. leprae* (Douglas, 1988). Dengan antigen PGL-I ini menurut Manzel dkk. (1987) kecil kemungkinan untuk terjadi reaksi silang dengan mikrobakterial lainnya. Telah diobservasikan adanya antibodi Ig M dengan PGL-I berkorelasi baik dengan aktivitas klinik. Hasil positif serum antibodi Ig M dengan PGL-I pada seseorang tanpa gambaran klinis menunjukkan kemungkinan suatu infeksi subklinis. Terdapat hasil positif sebesar 90-100% pada kasus lepromatosa murni (LL) dan borderline lepromatosa (BL), sedang pada kasus borderline tuberkuloid (BT) dan tuberkuloid murni (TT) sebesar 20-30% telah banyak dilaporkan oleh para peneliti (Bharadway, 1993). Pada kontak yang sehat di daerah endemik rata-rata hasil seropositif didapatkan sebesar 25-35% (Sulcebe & Nakuci, 1990).<sup>23,38</sup>

#### 4.3.3.5. Tes Mycobacterium Leprae Particle Agglutination (MLPA)

Pemeriksaan MLPA adalah suatu tes serologis untuk penyakit lepra yang diperkenalkan pertama kali oleh Izumi pada tahun 1987. Pemeriksaan ini relatif sederhana dan mudah dilaksanakan dilapangan tanpa memerlukan laboratorium khusus.<sup>5, 22, 40</sup>

Tes ini memakai antigen partikel NT-P-BSA ( *Natural Trisaccharide-Phenyl propionat-Bovine serum albumin* ) yang merupakan gabungan trisakarida sintesis dengan BSA. Antigen ini direaksikan dengan serum darah penderita lepra dengan pengenceran tertentu dan merupakan reaksi antara antibodi spesifik PGL-I dengan antigen spesifik.<sup>40</sup>

Prinsip tes ini adalah adanya antigen NTP-BSA yang melapisi permukaan partikel gelatin akan bereaksi spesifik dengan anti PGL-I antibodi pada serum penderita. Kemudian dinilai aglutinasi dari partikel yang terjadi yang dengan pengenceran tertentu dapat diperiksa nilai kuantitatifnya. Tes ini menurut Izumi dkk. relatif lebih sederhana dan lebih mudah pemakaiannya dengan nilai sensitifitas dan spesifisitas yang tidak berbeda dengan ELISA. Hal ini disokong oleh Dhandayuthapani, dkk. (1994) yang menyatakan bahwa tes MLPA sama efisiensinya dengan tes ELISA dalam mendeteksi infeksi *M. leprae* dan oleh karena pemakaian tes ini lebih mudah daripada tes ELISA, nampaknya tes ini lebih sesuai untuk skrining populasi terhadap infeksi *M. leprae* dimana sampel yang diperiksa dapat lebih banyak. Mahajan dkk. (1992) dalam suatu penelitiannya mendapatkan hasil seropositif 86% pada penderita MB dan 30% pada penderita PB. Laporan lain menyatakan bahwa tes ini umumnya sensitif dengan nilai seropositif terhadap kasus LL/BL sebesar 90-100% sedang kasus PB sekitar 40% (Bharadway, 1993). Dari hasil pemeriksaan pada kontak penderita Reedy dkk (1992) mendapatkan hasil 37,5%, Mahajan dkk. (1992) mendapatkan hasil 51,85% sedang Bharadway (1993) menyatakan dari berbagai laporan rata-rata seropositifnya 30-50% (9,15).<sup>7, 41</sup>

Tes MLPA ini dapat dipergunakan untuk mendeteksi infeksi subklinis, mengevaluasi respon pengobatan, mendeteksi adanya kekambuhan, mengetahui kadar antibodi spesifik terhadap lepra. Tes ini menunjukkan korelasi positif

dengan kadar antibodi IgM. Hasil tes ini setara dengan pemeriksaan antibodi anti PGL-1 secara ELISA.<sup>5,41</sup>

Teknik pemeriksaan MLPA ini walaupun sederhana tetapi memerlukan latihan ketrampilan untuk menghilangkan kemungkinan kesalahan tehnik yang dapat merusak hasilnya, misalnya mencampur dan meneteskan reagen, meneteskan serum, mengaduk dan menggoyang plate. Sensitifitas pemeriksaan MLPA 76,5%, sedangkan spesifisitasnya adalah 92,3%, tidak berbeda bermakna dengan hasil pemeriksaan ELISA yaitu 69,1% dan 95,1%.<sup>40</sup>

#### **Prosedur pengambilan darah:**

1. Diambil darah vena dengan spuit sekali pakai sebanyak 5cc.
2. Darah dimasukkan ke dalam tabung reaksi perlahan melalui dinding tabung → diberi label → diatur di rak tabung.
3. Tabung reaksi disentrifus 30.000 rpm selama 10 menit → ambil serum dg mikropipet 200 mikron → masukkan dalam tabung plastik sampel → tambahkan 1 tetes (10 mikron) sodium azide 20% → kocok → diberi label → masukkan box/rak sampel tube → simpan di freezer (4° C).
4. Setelah semua sampel terkumpul masukkan ke coolbox untuk dibawa ke Laboratorium Lepra di TDC Surabaya.

#### **Cara kerja tes MLPA menurut Izumi :<sup>22,41</sup>**

Ada dua tingkatan tes MLPA yakni tes kualitatif dan tes semikuantitatif. Tes kualitatif dipakai untuk memisahkan serum positif dari serum negatif sedang tes kuantitatif dipakai untuk mengukur tingkat kepositifan dari serum yang positif pada tes kualitatif tersebut. Pada uji MLPA kualitatif akan didapat hasil: (-) dan (+), sedangkan pada uji MLPA semikuantitatif memberikan hasil berupa suatu titer 1/32, 1/64, 1/128, 1/256, dan seterusnya.

Bahan/alat kerja :

1. Alat suntik sekali pakai
2. Tabung reaksi steril tertutup
3. Sentrifus
4. Pipet mikro
5. Sodium aside ( $\text{NaN}_3$ )
6. Inkubator
7. Mikroplate (rigid)
8. Kit MLPA lengkap terdiri dari :
  - *Reconstituting solution* 10 ml
  - *Serum diluent* 20 ml.
  - *Sensitized particle* 0,8 ml
  - *Unsensitized particle* 0,8 ml,
  - *Positive control* 0,5 ml
  - *dropper* khusus (2 pcs) ukuran 25 ul.

Sebelum tes dilakukan terlebih dahulu dibuat reagen dari kit MLPA yang telah tersedia dengan membuat larutan homogen untuk tiap vial yang berisi *sensitized particle*, *unsensitized particle* dan *positive control* dengan *reconstituting solution*. Reagensia didiamkan 30 menit sebelum dipakai.

**Cara tes kualitatif :**

- a. Masukkan serum *diluent* sebanyak 75 ul (3 tetes) dengan *dropper* pada sumur pertama dan masing-masing 25 ul (1 tetes) pada sumur kedua dan ketiga.
- b. Tambahkan 25 ul serum penderita pada sumur pertama, campur sampai larutan homogen sehingga sumur pertama mengalami pengenceran menjadi 1:4.
- c. Ambil sebanyak 25 ul larutan dari sumur pertama dan campur ke sumur kedua sampai homogen, selanjutnya ambil 25 ul dari sumur kedua dan tambahkan ke sumur ketiga, dicampur sampai homogen lalu diambil 25 ul untuk dibuang. Pengenceran ini menghasilkan larutan serum di sumur kedua menjadi 1 : 8 dan di sumur ketiga menjadi 1 : 16.

- d. Masukkan ke sumur kedua 25 ul *unsensitized particle* sedang pada sumur ketiga 25 ul *sensitized particle* yang menghasilkan larutan serum 1 : 16 di sumur kedua dan 1 : 32 di sumur ketiga.
- e. Selanjutnya larutan pada sumur pertama, kedua dan ketiga diaduk sampai homogen dengan *tray mixer* selama 3 menit lalu plate ditutup, didiamkan pada suhu kamar atau lemari inkubator selama 2 jam.
- f. Baca hasil.

Hasil yang positif pada sumur ketiga dilanjutkan dengan tes kuantitatif.

Interpretasi hasil sebagai berikut :

Negatif : - Kancing kompak dengan batas tepi halus.

- Kancing kompak, batas tepi halus.

Positif: - Cincin besar, batas tepi kasar, tampak aglutinasi di perifer.

- Aglutinasi homogen homogen berupa selaput yang menutupi dasar sumur.

#### **Cara tes semi kuantitatif :**

Cara pelaksanaannya sama dengan cara tes kualitatif dengan ketentuan bahwa hanya serum dengan tes kualitatif positif yang diuji. Dengan tes ini pengenceran diteruskan 1: 64, 1: 128, 1: 256 dan seterusnya pada sumur-sumur keempat sampai keduabelas.

Hasil MLPA semikuantitatif dibaca pada sumur dengan pengenceran terakhir terjadinya aglutinasi yang positif

#### **4.3.3.5. Tes Polymerase Chain Reaction (PCR)**

Penemuan PCR pertama kali oleh Mullin dkk. Pada tahun 1987 yang merupakan suatu alat penting bagi banyak peneliti untuk mempelajari *deoxyribo nucleic acid* (DNA). Kekuatan utama dari PCR ini adalah adanya kemampuan dari reaksi untuk menghasilkan sejumlah besar DNA yang ditentukan dengan panjang dan rangkaian dari sejumlah kecil DNA melalui amplifikasi enzimatik dengan menggunakan peralatan dan reagen yang layak dan murah. Dengan metode yang cepat dan disertai sensitifitas dan spesifisitas yang sangat tinggi dapat

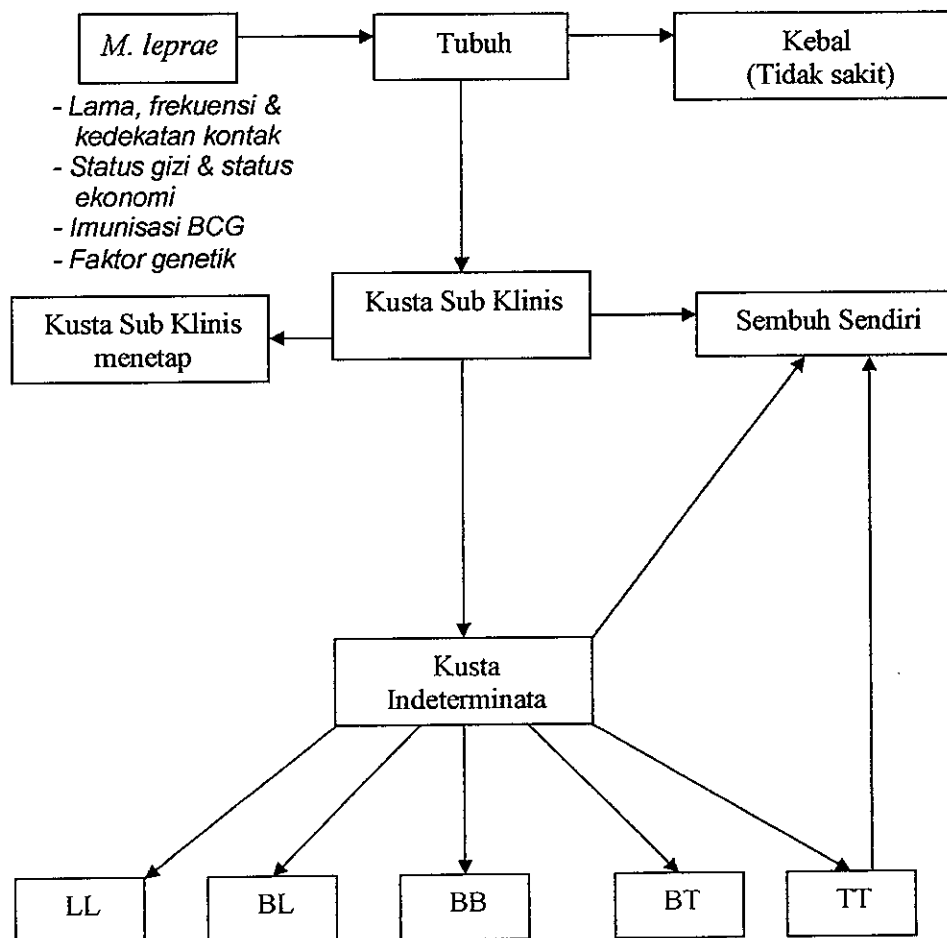
mendeteksi sejumlah kecil *M. leprae* yang ada di dalam spesimen biologik (Gillis dan Willis, 1991). Secara teori bahkan mampu untuk mendeteksi satu rangkaian target pada contoh sediaan (Anyliffe, 1992).<sup>41</sup>

Tes spesifik PCR untuk *M. leprae* telah dikembangkan dari rangkaian DNA yang diberi kode berasal dari tiga antigen protein yakni protein 18 kDa dan 65 kDa. Selain itu juga telah dikembangkan antigen yang didasarkan pada rangkaian DNA spesifik *M. leprae* yang didapatkan pada kira-kira 20 tempat di dalam genome *M. leprae* (Gillis et al, 1991). Bahan pemeriksaan dapat berasal dari hapusan mukosa hidung (nasal swab), skin smear, kerokan kulit atau biopsi kulit (Gillis et al, 1991; de Wit MYL dkk, 1991).<sup>41</sup>

### BAB III

## KERANGKA TEORI DAN KONSEPTUAL

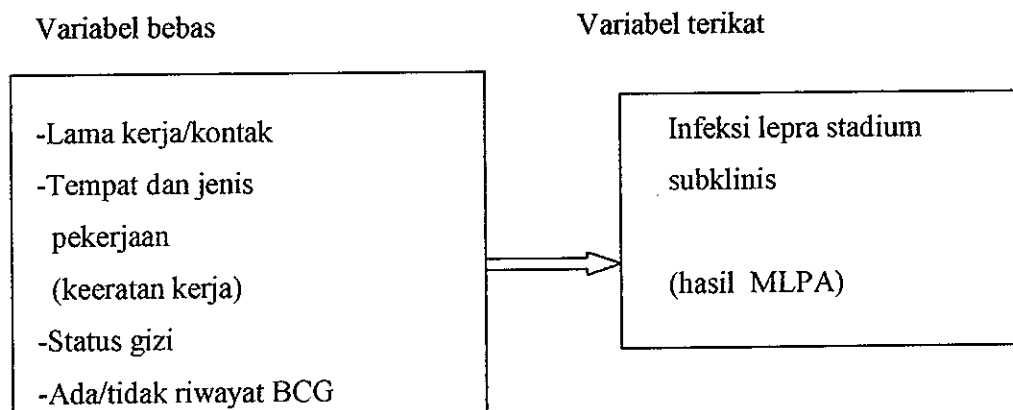
### 3.1. KERANGKA TEORI



Ada berbagai faktor yang berpengaruh terhadap penularan penyakit lepra seperti: kontak yang lama dan erat, status gizi, status sosial ekonomi dan adanya kekebalan silang dengan *Mycobacterium tuberculosis*.

Lama kerja membuat seseorang lebih sering kontak dengan penderita lepra. Tempat kerja dan jenis pekerjaan seseorang menentukan kedekatan seseorang dengan penderita lepra. Status gizi mempengaruhi kekebalan tubuh seseorang dan kerentanan terhadap infeksi. Sosial ekonomi berhubungan dengan status gizi dan keberadaan kuman *M. leprae*. Ada tidaknya parut BCG menunjukkan riwayat imunisasi BCG yang oleh beberapa peneliti dianggap mempunyai pengaruh/peranan terhadap penularan penyakit lepra.

### 3.2. KERANGKA KONSEP





## **BAB IV**

### **HIPOTESIS**

1. Ada hubungan antara lama kerja karyawan RS dengan terjadinya lepra subklinis.
2. Ada hubungan antara tempat kerja dan jenis pekerjaan (keamatan kerja) karyawan RS dengan terjadinya lepra subklinis.
3. Ada hubungan antara status gizi karyawan RS dengan terjadinya lepra subklinis.
4. Adanya hubungan antara ada/ tidaknya riwayat imunisasi BCG pada karyawan RS dengan terjadinya lepra subklinis.
5. Ada hubungannya antara lama kerja, tempat kerja dan jenis pekerjaan (keamatan kerja), status gizi dan riwayat vaksinasi BCG dengan risiko infeksi lepra subklinis pada karyawan RS berdasarkan hasil pemeriksaan MLPA.

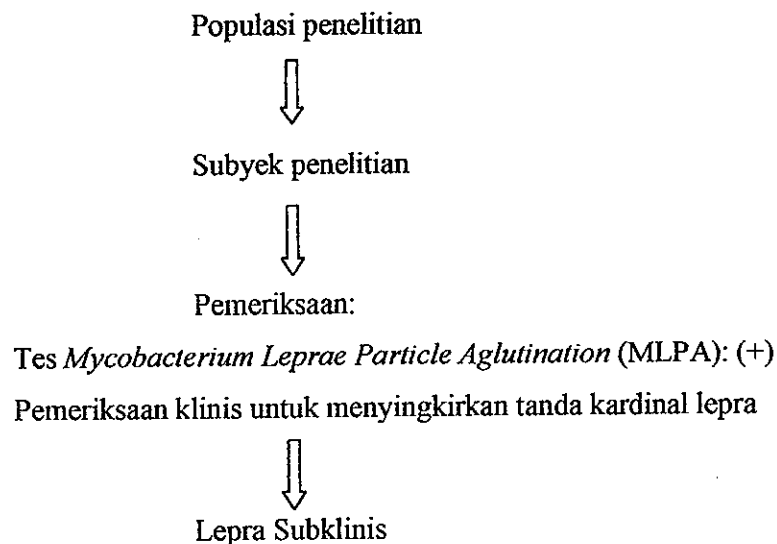
## BAB V

### METODOLOGI PENELITIAN

#### 5.1. Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif analitik, desain belah lintang (cross sectional) yang bersifat observasional.

Berikut digambarkan skema dari desain penelitian ini:



#### 5.2. Tempat dan waktu penelitian

Penelitian dilaksanakan di Rumah Sakit Umum Tugurejo, Semarang.

Pemeriksaan serologis MLPA dilakukan di laboratorium lepra Tropical Diseases Centre, Universitas Airlangga, Surabaya.

Tempat penelitian ini dipilih dengan alasan:

1. Dana dan tenaga terbatas.
2. Subyek penelitian sudah terkumpul dan jumlah memenuhi syarat.
3. Riwayat RS yang sebelumnya adalah RS Lepra yang banyak merawat dan mengelola penderita lepra.

Penelitian dilaksanakan pada bulan Mei 2004 – Juli 2004.

## **5.6. Cara kerja**

### **5.6.1. Prosedur uji MLPA**

Uji MLPA baik secara kualitatif maupun semi kuantitatif dilaksanakan sesuai dengan metode dari Izumi (1990), dengan menggunakan kit dari Serodia Leprae dari Fujirebio Co, Tokyo.

### **5.6.2. Pemeriksaan Klinis Lepra**

Pada karyawan dengan uji MLPA yang positif dilakukan pemeriksaan klinis lepra. Pemeriksaan fisik dilakukan di tempat yang cukup cahaya, didahului dengan anamnesis adanya keluhan bercak mati rasa, rasa kesemutan atau luka kronis di kaki. Baju dilepas dengan seluruh kulit diperiksa untuk mencari bercak yang mencurigakan. Bila ada diperiksa sensasi kulit dengan jarum dan kapas. Juga diperiksa keadaan saraf tepi predileksi (n. ulnaris, n. aurikularis magnus dan n. peroneus lateralis) untuk mencari penebalan saraf.

Yang dianalisa adalah penderita yang hasil uji MLPA(+) dan tanpa gejala klinis lepra.

## **5.7. Data yang dikumpulkan**

1. Hasil pemeriksaan MLPA
2. Hasil pemeriksaan klinis lepra
3. Data-data subyek: lama kerja, tempat kerja, jenis pekerjaan, status gizi dan ada tidaknya parut BCG.
4. Data ELISA sebagai data awal untuk penelitian selanjutnya.

## **5.8. Cara pengumpulan data**

Pengumpulan data dasar subyek penelitian.

1. Dilakukan pengambilan sampel pada seluruh karyawan RSU Tugurejo yang memenuhi syarat dan bersedia menjadi sampel penelitian.

2. Sampel dikirim ke laboratorium lepra, Tropical Disease Center di Surabaya untuk kemudian dilakukan pemeriksaan MLPA kualitatif dan semi kuantitatif.
3. Subyek penelitian dengan hasil pemeriksaan MLPA yang positif dilakukan pemeriksaan klinis lepra, dicari lesi kulit yang khas, gangguan sensasi kulit, dan penebalan saraf tepi predileksi.
4. Data-data subyek penelitian didapat dari kuestioner dan hasil pemeriksaan klinis untuk mencari tanda kardinal lepra dan ada tidaknya parut BCG.
5. Status gizi dihitung dari indeks massa tubuh (IMT) dengan pengukuran berat badan (kilogram) dan tinggi badan (meter).

#### **5.9. Analisis data**

Data yang tercatat pada kuesioner dan status penderita diberi kode kemudian ditabulasi menggunakan komputer. Data dianalisis secara diskriptif dan analitik. Perangkat lunak yang dipakai adalah SPSS/PC versi 10.00. Hasil analisis disajikan dalam bentuk tabel maupun grafik.

Pengolahan data pada penelitian ini menggunakan analisis statistik parametrik test dan non parametrik chi-square. Uji statistik dikatakan bermakna bila  $p < 0,05$ .

#### 4.1. Definisi operasional

Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Satuan	Skala
Lepra subklinis	adalah individu yang secara klinik tidak menunjukkan gejala lepra, tapi secara laboratorik telah menunjukkan adanya antibodi spesifik terhadap <i>M. leprae</i> .	Pemeriksaan MLPA	(-), (+)  titer 1:32, 1:64 dan 1:128	Ordinal
Karyawan RS	karyawan yang kontak dengan penderita lepra yaitu: dokter, perawat, fisioterapis, petugas lab, petugas apotik, petugas loket pendaftaran dan petugas catatan medis, petugas kebersihan, petugas dapur/penyaji makanan, petugas kantin umum, petugas keamanan dan teknisi.	--	--	--
Lama kerja	lama kerja karyawan mulai masuk RS sampai pengambilan sampel darah	Kuesioner	Tahun	Rasio
Tempat kerja	tempat subyek penelitian bekerja (ruangan/bagian)	Kuesioner	--	Ordinal
Jenis pekerjaan	macam pekerjaan di RS yang dilaksanakan sehari-harinya	Kuesioner	--	Ordinal
Keeratan kerja	Penjumlahan skor pekerjaan ditambah skor tempat kerja	Kuestioner	--	Rasio
Status gizi/ IMT	keadaan gizi seseorang berdasarkan indeks massa tubuh yang dihitung dengan pengukuran berat badan dan tinggi badan. $IMT = BB/TB^2$	Timbangan, Pita pengukur/ meteran	BB : kg TB : m	Interval
Parut BCG	parut di regio deltoid kiri/kanan yang menandakan riwayat imunisasi BCG	Pemeriksaan klinis	--	Nominal

## **BAB VI**

### **HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN**

#### **6.1. GAMBARAN UMUM RUMAH SAKIT UMUM TUGUREJO**

Rumah Sakit Umum Tugurejo terletak di sebelah Barat kota Semarang, dipinggir jalan raya Semarang - Jakarta. RSUD Tugurejo adalah Rumah Sakit Umum kelas B, dengan kapasitas tempat tidur antara 150 sampai 200 tempat tidur, diantaranya bangsal Kenanga untuk merawat penderita lepra.<sup>42</sup>

Riwayat RSUD Tugurejo sebelumnya adalah RS Kusta Tugurejo. Konversi menjadi RSUD telah dirintis lebih kurang 3 tahun yaitu berawal dari tahun 1997. Kemudian sesuai dengan Keputusan Menteri Kesehatan dan Kesejahteraan Sosial nomor 1810/Menkes-Kesos/SK/XII/2000 tanggal 26 Desember 2000 tentang Perubahan RSUD Tugurejo maka ditetapkan RS Kusta Tugurejo menjadi RSUD Tugurejo dengan unggulan Lepra. Rumah sakit ini dibangun pada tahun 1952 oleh Dinas Pemberantasan penyakit Kusta Propinsi Jawa Tengah dengan tujuan untuk merawat penderita lepra dari daerah-daerah di wilayah Propinsi Jawa Tengah.<sup>42</sup> Sampai saat ini RSUD Tugurejo masih merupakan Rumah sakit rujukan lepra di Jawa Tengah. Memiliki poliklinik khusus untuk penderita lepra dan bangsal Kenanga untuk merawat penderita lepra.

Dari data kepegawaian dapat diketahui jumlah karyawan RSUD Tugurejo adalah 328 orang, yang terdiri dari 199 orang pria dan 209 orang wanita, dengan status kepegawaian 170 orang pegawai negeri sipil dan 158 orang pegawai harian lepas.<sup>43</sup>

#### **6.2. KARAKTERISTIK SUBYEK PENELITIAN**

Diperoleh 187 sampel darah karyawan RSUD Tugurejo yang kemudian dilakukan pemeriksaan serologi MLPA kualitatif dan semi kuantitatif di laboratorium lepra, Tropical Diseases Centre, Universitas Airlangga, Surabaya. Sebanyak 2 orang dikeluarkan dari penelitian karena didapatkan tanda klinis lepra. Ada 185 hasil penelitian yang dianalisa. Dari 185 hasil penelitian ini didapatkan hasil 35 orang yang positif sebagai Lepra Subklinis.

Tabel 1. Distribusi jenis kelamin

Jenis kelamin	n	%
Pria	70	37,8
Wanita	115	62,2
Total	185	100,0

Didapatkan 185 subyek penelitian yang terdiri dari 115 wanita (62,2%) dan 70 pria (37,8%).

Tabel 2. Distribusi usia

Usia	n	%
20- 29 th	106	57,3
30-39 th	54	29,2
40-49 th	18	9,7
≥ 50th	7	3,8
Total	185	100,0

Sebagian besar subyek penelitian berusia kurang dari 30 tahun (57,3%). Usia subyek penelitian termuda 20 tahun dan tertua 60 tahun. Rerata usia 30,2 tahun  $\pm$  SD 8,07.

Tabel 3. Distribusi pekerjaan

Pekerjaan	n	%
1 IPSRS	5	2,7
2 Satpam, sopir	7	3,8
3 Bidan, perawat gigi	11	5,9
4 Anestesi, penata radiologi	6	3,2
5 Tukang cuci	4	2,2
6 Petugas CM, administrasi, sekretaris	9	4,9
7 Penata gizi, penyaji makanan	8	4,3
8 Petugas kebersihan	12	6,5
9 Analis/ petugas laboratorium	7	3,8
10 Petugas apotik, penjaga kantin	17	9,2
11 Fisioterapi, petugas bagian protese	5	2,7
12 Dokter	21	11,4
13 Perawat	73	39,5
Total	185	100

Pekerjaan subyek penelitian sebagian besar adalah tenaga paramedis perawat 39,5% dan dokter 11,4%, menyusul petugas apotik dan kantin 9,2%, petugas kebersihan 6,5%, dan lain-lain.

Tabel 4. Distribusi tempat kerja

Tempat kerja	n	%
Poli lepra	1	,5
Bangsas kenanga	15	8,1
Laboratorium	7	3,8
Apotik	15	8,1
Rehabilitasi	3	1,6
Kantin	2	1,1
Sanitasi	12	6,5
Dapur/ gizi	8	4,3
Loket/ CM	9	4,9
Lain-lain	110	61,1
Total	185	100,0

Subyek penelitian bekerja di berbagai ruangan. Ada 15 orang (8,1%) karyawan yang bertugas di bangsal kenanga dan ada seorang yang bertugas di poli lepra (0,5%), bekerja di apotik 15 orang (8,1%), di bagian sanitasi 12 orang (6,5%) yang terletak dibagian bawah bangsal lepra dan pekerjaannya bertugas keliling. Disini digambarkan beberapa karyawan yang bekerja di tempat berdekatan dengan poli dan bangsal lepra. Tempat kerja ini ikut menentukan keeratan kontak.

Tabel 5. Distribusi lama kontak

Lama kontak	n	%
kurang dari 2 tahun	87	47,0
2 - 10 tahun	88	47,6
lebih dari 10 tahun	10	5,4
Total	185	100,0

Lama kontak dihitung dari mulai masuk kerja RSUD Tugurejo sampai waktu dilakukannya penelitian. Sebagian besar subyek penelitian bekerja antara 2



sampai 10 tahun ada 88 orang (47,6%), kurang dari 2 tahun ada 87 orang (47%), dan yang diatas 10 tahun ada 10 orang (5,4%). Banyak karyawan baru karena penambahan jumlah karyawan RSUD Tugurejo sejak perubahan dari RS Kusta Tugurejo menjadi RS Umum Tugurejo. Rerata kerja 3,06 tahun  $\pm$  SD 4,51. Masa kerja disini dianggap sebagai lama kontak, karena lama kerja menggambarkan lama waktu paparan dengan penderita lepra selama karyawan bekerja di rumah sakit. Pengelompokan lama kontak ini di dasarkan atas masa inkubasi 2-10 tahun.

Tabel 6. Distribusi indeks massa tubuh

Indeks Massa Tubuh (IMT)	n	%
< 18,5	22	11,9
18,5 - 22,99	91	49,2
$\geq 23$	72	38,9
Total	185	100,0

Pada penelitian ini didapatkan 22 orang (11,9%) yang termasuk kategori gizi kurang, 91 orang (49,2%) katagori gizi baik/normal, sedang sisanya termasuk katagori gizi lebih. Rerata indeks massa tubuh adalah 22,33 %  $\pm$  SD 3,864. Indeks massa tubuh ini dihitung dari berat badan dalam kilogram dibagi dengan tinggi badan kuadrat dalam meter. Berdasarkan WHO 2001 indeks massa tubuh normal adalah 18,5 - 22,99.<sup>44</sup> Indeks massa tubuh ini mencerminkan keadaan gizi seseorang.

Tabel 7. Distribusi riwayat BCG

Parut BCG	n	%
negatif	52	28,1
positif	133	71,9
Total	185	100,0

Sebagian besar sampel mempunyai riwayat imunisasi BCG yaitu 133 orang (71,9%) dan 52 orang (28,1%) tidak ada parut BCG di lengannya.

#### Hasil pemeriksaan MLPA Kualitatif

Hasil pemeriksaan laboratorium MLPA menunjukkan bahwa 35 (18,9%) responden yang positif pada pemeriksaan MLPA kualitatif.

Tabel 8. Distribusi hasil pemeriksaan MLPA Kualitatif

MLPA Kualitatif	n	%
negatif	150	81,1
positif	35	18,9
Total	185	100,0

#### Hasil pemeriksaan MLPA Semi kuantitatif

Hasil pemeriksaan MLPA semi kuantitatif menunjukkan bahwa 23 orang dengan titer 1:32 (12,4%), 3 orang dengan titer 1:64 (1,6%), sedangkan titer paling tinggi 1:128 ada 4 orang (2,2%). Hasil pemeriksaan MLPA semi kuantitatif berguna untuk menentukan tindak lanjut pada lepra subklinis. Lepra subklinis dengan titer 1:32 dan 1:64 perlu diobservasi sedangkan titer  $\geq$  1:128 sebaiknya mendapat terapi sesuai terapi untuk lepra tipe PB.<sup>7</sup>

Tabel 9. Distribusi hasil MLPA semi kuantitatif

MLPA Semi Kuantitatif	n	%
Negatif atau < 1:32	155	83,8
1:32	23	12,4
1:64	3	1,6
1:128	4	2,2
Total	185	100,0

Hasil ini sedikit berbeda dengan hasil pemeriksaan kualitatif karena ada 5 subyek penelitian dengan yang pada pembacaan hasil pemeriksaan MLPA kualitatif memberikan hasil positif dan pada pemeriksaan MLPA semi kuantitatif hasil titernya ternyata kurang dari 1:32. Hal ini mungkin terjadi karena keterbatasan teknis pemeriksaan dan peneliti. Tes MLPA kualitatif mempunyai sensitifitas 76,6% dan spesifisitas 92,3%.<sup>45</sup> Pada hasil penelitian disini dipakai

hasil penelitian MLPA kualitatif karena untuk deteksi lepra subklinis cukup dengan uji MLPA kualitatif. Hasil uji MLPA semikuantitatif berguna untuk menentukan tindakan lebih lanjut.<sup>7</sup>

### 6.3. PROPORSI SUBYEK PENELITIAN DENGAN HASIL UJI MLPA KUANTITATIF (+)

Dari 185 sampel darah yang diperiksa serologi MLPA kualitatif didapatkan 35 sampel yang positif (18,9%), terdiri dari 7 pria (20%) dan 28 wanita (80%). Pada penelitian ini sebagian besar karyawan RSUD Tugurejo yang diperiksa adalah wanita sehingga mempengaruhi distribusi jenis kelamin hasil pemeriksaan.

Perhitungan statistik chi square menunjukkan bahwa sebaran jenis kelamin berbeda bermakna diantara kedua kelompok.

Tabel 10. Distribusi jenis kelamin subyek penelitian dengan hasil MLPA kualitatif (+)

JENIS KELAMIN	KUALITATIF		Total
	negatif	positif	
PRIA	63 (42,0%)	7 (20,0%)	70 37,8%
WANITA	87 (58,0%)	28 (80,0%)	115 62,2%
Total	150 100,0%	35 100,0%	185 100,0%

$$X^2 = 4,942 \text{ dengan } p = 0,026$$

Berbagai hasil penelitian menunjukkan hasil yang berbeda-beda tentang distribusi jenis kelamin. Sebaran jenis kelamin pasien lepra bervariasi. Pada pasien lepra dewasa umumnya jumlah pasien laki-laki lebih banyak daripada perempuan, dengan rasio 2:1. Dikatakan bahwa distribusi jenis kelamin kemungkinan dipengaruhi faktor lingkungan atau biologis. Pola hidup laki-laki membuat mereka memiliki risiko lebih tinggi untuk terpajan penyakit lepra.<sup>12</sup>

Beberapa pendapat menyatakan bahwa kejadian lepra subklinis pada narakontak serumah lebih banyak pada wanita. Didapat angka 75% pada kontak serumah dan 72,5% pada kontak tidak serumah.<sup>45</sup> *M. leprae* dapat menginfeksi kedua jenis kelamin.<sup>46</sup>

Dari 35 sampel yang positif, terdiri dari berbagai kelompok umur. Jumlah terbanyak 26 orang (74,3%) terletak pada kelompok umur 20-29 tahun, kemudian kelompok umur 30-39 tahun sebanyak 7 orang (20%) dan kelompok umur 40-49 tahun sebanyak 2 orang (5,7%) dan tidak ada karyawan yang berusia  $\geq 50$  tahun yang menderita lepra subklinis.

Tabel 11. Distribusi umur subyek penelitian dengan hasil MLPA kualitatif (+)

UMUR	KUALITATIF		Total
	negatif	positif	
<30 tahun	80 (53,3%)	26 (74,3%)	106 57,3%
30 – 40 tahun	47 (31,3%)	7 (20,0%)	54 29,2%
40 – 50 tahun	16 (10,7%)	2 (5,7%)	18 9,7%
$\geq 50$ tahun	7 (4,7%)	0 (0%)	7 3,8%
Total	150 (81,1%)	35 (18,9%)	185 (100,0%)

$$X^2 = 0,130 \text{ dengan } p = 0,718$$

Penyakit lepra dapat mengenai semua usia dari bayi sampai usia lanjut, tetapi terbanyak diderita oleh usia dewasa muda. Laporan penelitian epidemiologi menunjukkan bahwa umur pasien lepra terbanyak adalah 15-29 tahun.<sup>12,46</sup> Hasil penelitian epidemiologi yang dilaporkan oleh Noorden menyebutkan distribusi umur penderita lepra di daerah endemis mempunyai 2 puncak yaitu antara umur 10-15 tahun dan 30-34 tahun.

Tampaknya faktor utama yang menentukan distribusi usia seseorang menderita lepra berhubungan dengan kesempatan seseorang mendapat pajanan lepra dan bukan semata-mata faktor usia saja.<sup>12</sup>

## 6.4. UJI HUBUNGAN BIVARIAT

### 6.4.1. Hubungan keamatan kerja dengan kejadian Lepra Subklinis

Untuk menghitung risiko pekerjaan/ keamatan kerja dengan lepra subklinis digunakan penjumlahan skoring jenis pekerjaan dan tempat bekerja. Skor jenis pekerjaan rentangannya 1 - 13. Semakin tinggi skor, semakin tinggi risikonya. Skor tempat kerja terentang antara 1 - 7. Semakin tinggi skor dianggap semakin tinggi risikonya, sehingga apabila jenis pekerjaan dan tempat kerja dijumlah maka skor dari keamatan kerja terentang dari 2 - 20.

Untuk menguji hubungan antara hasil pemeriksaan MLPA kualitatif dengan keamatan kerja dipakai uji chi square. Skor keamatan kerja dikategorikan menjadi 2 yaitu menjadi kelompok kerja yang lebih tinggi risikonya dan lebih rendah risikonya. Kelompok yang berisiko lebih besar skornya  $\geq 11$ , sedang pekerjaan yang dikategorikan berisiko lebih rendah skornya  $\leq 10$ .

Tabel 12 Uji Chi Square antara keamatan kerja dengan hasil MLPA kualitatif

KEERATAN KERJA		KUALITATIF		Total
		positif	negatif	
Penjumlahan skor pekerjaan + tempat kerja	skor = atau lebih besar dari 11	31	104	135
		(88,6%)	(69,3%)	73,0%
	skor = atau lebih kecil dari 10	4	46	50
		(11,4%)	(30,7%)	27,0%
Total		35	150	185
		100,0%	100,0%	100,0%

$$X^2 = 4,395 \text{ dengan } p = 0,036$$

Hasil uji hubungan antara keamatan kerja dengan MLPA kualitatif menunjukkan ada hubungan yang bermakna antara keamatan kerja karyawan RS dengan terjadinya lepra subklinis. Hal ini dibuktikan dengan uji chi square hitung  $X^2 = 4,395$  dengan  $p = 0,036$ . Sementara itu derajat keamatan hubungan itu dilihat dengan koefisien kontingensi dengan nilai 0,167 dan  $p = 0,021$ . Pekerjaan karyawan dengan skor di atas 11 mempunyai risiko relatif 2,870 yang artinya mereka berisiko 2,870 kali lebih besar dibandingkan dengan kategori karyawan berskor kurang atau sama dengan 10 (CI = 1,067-7,721).

Keeratan kerja menunjukkan besarnya risiko pekerjaan, dihitung dari penjumlahan hasil skor pekerjaan dan tempat kerja.

Skor pekerjaan:	nilai skor
• Perawat	13
• Dokter	12
• Fisioterapist, protese	11
• Analis/ petugas laboratorium	10
• Petugas apotik, penjaga kantin	9
• Cleaning servis	8
• Gizi, penyaji makanan	7
• CM, administrasi, sekretaris	6
• Tukang cuci	5
• Penata radiologi, anestesi	4
• Bidan, perawat gigi	3
• Satpam, supir	2
• IPSRS	1

Skor tempat kerja:	nilai skor
• Poli dan bangsal lepra	7
• Apotik	6
• Kantin	5
• Laboratorium	4
• Sanitasi	3
• IBS	3
• Lain-lain	1

Penyusunan skor pekerjaan dan tempat kerja didasarkan atas hasil observasi dan wawancara. Penentuan pekerjaan didasarkan atas risiko terpapar sumber penularan dan tempat kerja diskor menurut jarak dengan sumber

penularan. Apotik, kantin dan laboratorium terletak bersebelahan dengan poliklinik lepra, sedangkan bagian sanitasi terletak di bawah bangsal lepra. IBS dipakai sewaktu mengoperasi penderita lepra. Lain-lain untuk tempat lainnya yang tidak berhubungan dengan penderita lepra.

Menurut kepustakaan penularan lepra tidak mudah. Untuk penularan dibutuhkan kontak yang intim dan lama, terutama kontak serumah dan satu tempat tidur. Kontak serumah dengan penderita lepra tipe lepromatosa memiliki peluang 5-10 kali lebih besar kemungkinan tertular.<sup>45</sup>

Penularan lepra terutama melalui kontak langsung dengan sumber infeksi (manusia atau hewan), namun dapat juga melalui lingkungan. Paparan terhadap *M. leprae* terutama adalah di lingkungan rumah penderita lepra. Sedangkan tempat lain yaitu pada area umum seperti rumah makan, kendaraan umum, tempat kerja dan rumah sakit juga ikut berperan.<sup>48</sup>

#### 6.4.2. Hubungan indeks massa tubuh dengan kejadian Lepra Subklinis

Hasil uji hubungan antara IMT karyawan dengan MLPA kualitatif menunjukkan adanya hubungan yang bermakna. Hal ini dibuktikan dengan uji chi square hitung  $X^2 = 3,747$  dengan  $p = 0,039$ . Sementara itu derajat keeratan hubungan itu dilihat dengan koefisien kontingensi dengan nilai 0,161 dan  $p = 0,026$ . IMT karyawan yang termasuk katagori gizi kurang mempunyai risiko relatif 2,878 yang artinya mereka berisiko 2,878 kali lebih besar dibandingkan dengan kategori karyawan dengan gizi baik atau lebih. (CI = 1,100-7,531).

Tabel 13 Uji Chi Square antara IMT dan MLPA kualitatif

INDEKS MASSA TUBUH	KUALITATIF		Total
	positif	negatif	
gizi kurang	8 (22,9%)	14 (9,3%)	22 11,9%
gizi baik dan gizi lebih	27 (77,1%)	136 (90,7%)	163 88,1%
Total	35 100,0%	150 100,0%	185 100,0%

$X^2 = 3,747$  dengan  $p = 0.039$

Status gizi dapat mencerminkan keadaan status imunitas seseorang. Dalam kepustakaan dikatakan bahwa sosial ekonomi rendah, kondisi lingkungan rumah yang buruk dan terlalu padat berpengaruh terhadap penyakit lepra. Rendahnya angka pasien lepra baru di Eropa dihubungkan dengan perbaikan keadaan sosial ekonomi.<sup>12</sup>

Faktor nutrisi dikatakan berperan pada penularan penyakit lepra. Kejadian lepra di Norwegia tampaknya berkaitan dengan rendahnya produksi susu dan gandum. Kondisi nutrisi yang sangat baik pada pertengahan abad 19 membuat penduduk Norwegia lebih resisten terhadap *M. leprae*.<sup>31</sup>

#### 6.4.3. Hubungan lama kerja dengan terjadinya Lepra Subklinis.

Hasil uji hubungan antara lama kerja/ lama kontak karyawan dengan MLPA kualitatif tidak menunjukkan adanya hubungan yang bermakna antara lama kerja karyawan di RSUD Tugurejo dengan terjadinya lepra subklinis. Hal ini dibuktikan dengan uji chi square hitung  $X^2 = 0,130$  dengan  $p = 0,718$ . Sementara itu derajat keeratan hubungan itu dilihat dengan koefisien kontingensi dengan nilai 0,040 dan  $p = 0,583$ . Lama kontak karyawan yang  $\geq 2$  tahun mempunyai Risiko Relatif 1,184 yang artinya mereka berisiko 1,184 kali lebih besar dibandingkan dengan kategori karyawan dengan lama kerja kurang dari 2 tahun. (CI = 0,647-2,165).

Tabel 14 Uji Chi Square antara lama kerja dan MLPA kualitatif

LAMA KONTAK		KUALITATIF		Total
		positif	negatif	
<2 tahun	Jumlah	15	72	87
	Persentase	42,9%	48,0%	47,0%
$\geq 2$ tahun	Jumlah	20	78	98
	Persentase	57,1%	52,0%	53,0%
Total	Jumlah	35	150	185
	Persentase	100,0%	100,0%	100,0%

$X^2 = 0,130$  dengan  $p = 0,718$



Lama kontak merupakan salah satu faktor risiko yang penting pada transmisi lepra. Walaupun tampaknya makin lama kontak makin besar jumlah narakontak serumah yang positif, ternyata tidak terdapat perbedaan bermakna pada narakontak serumah penderita MB yang di deteksi dengan pemeriksaan MLPA oleh Mira Ikawati, RSCM. Hasil serupa juga dengan penelitian Wibisono di Jakarta (1987) dan Tjempakawati di Surabaya (1995).<sup>44</sup>

Berdasarkan pada anggapan yang sudah dianut selama ini bahwa makin lama dan makin erat kontak, maka makin besar risiko tertular lepra. Namun demikian, hasil uji statistik menunjukkan bahwa tingkat kontak bukan menunjukkan bahwa tingkat kontak bukan merupakan faktor yang mempengaruhi seropositivitas kontak.

Ottenhoff menyebutkan faktor genetik yang mungkin berkaitan dengan kerentanan terhadap infeksi *M. leprae*, virulensi mikrobakterium, serta status imunologik seseorang, walaupun semuanya masih perlu pembuktian lebih lanjut.<sup>12</sup> Noorden menyebutkan faktor etnik, iklim, nutrisi, migrasi, dan kondisi sosial ekonomi juga berpengaruh. Endemisitas suatu daerah juga berperan penting. Di daerah endemis tidak jarang ditemukan non kontak yang seropositif.<sup>12</sup>

#### **6.4.4. Hubungan riwayat imunisasi BCG dengan kejadian Lepra Subklinis.**

Hasil uji hubungan antara riwayat imunisasi BCG dengan MLPA kualitatif tidak menunjukkan adanya hubungan yang bermakna antara imunisasi BCG karyawan di RSUD dengan terjadinya lepra subklinis. Hal ini dibuktikan dengan uji chi square hitung  $X^2 = 0,312$  dengan  $p = 0,576$ . Sementara itu derajat keeratan hubungan itu dilihat dengan koefisien kontingensi dengan nilai 0,056 dan  $p = 0,443$ . Karyawan yang tidak mempunyai riwayat imunisasi BCG mempunyai risiko relatif 1,278 yang artinya mereka berisiko 1,278 kali lebih besar dibandingkan dengan kategori karyawan yang mempunyai riwayat imunisasi BCG (CI = 0,301-1,693).

Tabel 15 Uji Chi Square antara riwayat vaksinasi BCG dengan MLPA kualitatif

Riwayat vaksinasi BCG		KUALITATIF		Total
		negatif	positif	
BCG	negatif	44 (29,3%)	8 (22,9%)	52 28,1%
	positif	106 (70,7%)	27 (77,1%)	133 71,9%
Total		150 100,0%	35 100,0%	185 100,0%

$X^2 = 0,312$  dengan  $p = 0,576$

Di kepustakaan disebutkan bahwa vaksin BCG akan memberikan perlindungan yang maksimal bila vaksin diberikan sebelum usia 14 tahun.<sup>50</sup> Beberapa penelitian memperlihatkan bahwa vaksinasi BCG menurunkan risiko terjadinya penyakit lepra.<sup>50</sup>

## 6.5. HASIL ANALISA MULTI VARIAT

Untuk lebih jauh mengetahui pengaruh variabel mana yang paling besar diantara 4 variabel bebas dilakukan uji analisa statistik multivariat log regresi.

Didapatkan variabel keamatan kerja adalah yang paling bermakna dengan  $p=0,028$ , variabel IMT dengan  $p = 0,086$ , variabel lama bekerja/lama kontak dengan  $p = 0,664$  dan variabel riwayat imunisasi BCG dengan  $p = 0,332$ . Hal ini tidak terlalu berbeda dengan hasil uji bivariat.

Tabel 16. Diskripsi multivariat dari variabel independen

VARIABEL INDEPENDEN	B	Sig.	Exp(B)
1 KEERATAN KERJA	,104	,028	1,109
2 IMT	-,086	,086	,918
3 LAMA KONTAK	-,021	,664	,980
4 BCG	,443	,332	1,557
Constant	-1,597	,273	,203

## **BAB VII**

### **SIMPULAN DAN SARAN**

#### **7.1 Simpulan**

- A. Keeratan kerja yang didapat dari hasil penjumlahan skor jenis pekerjaan dengan tempat kerja berhubungan dengan kepositifan hasil MLPA kualitatif, mungkin disebabkan karena:  
Bekerja di RSUD Tugurejo yang merawat penderita lepra memberikan risiko pekerjaan kepada petugas untuk kontak langsung dengan penderita lepra yang dapat menjadi sumber infeksi.
- B. Indeks massa tubuh berhubungan dengan kepositifan hasil MLPA kualitatif, mungkin disebabkan karena:  
Indeks massa tubuh mencerminkan status gizi seseorang yang erat hubungannya dengan status imun. Dikatakan bahwa faktor nutrisi berperan pada penularan penyakit lepra.
- C. Lama kontak karyawan diambil dari lama kerja di RSUD tidak berhubungan dengan kepositifan hasil MLPA kualitatif, mungkin disebabkan karena:  
Sumber penularan kuman *M. leprae* terdapat tidak hanya di lingkungan kerja RS.  
Semarang termasuk salah satu daerah endemis lepra, sehingga mungkin banyak sumber penularan yang tak tampak/ tak dideteksi yang ada disekitar lingkungan kita.
- D. Riwayat imunisasi BCG tidak berhubungan dengan kepositifan hasil MLPA kualitatif, mungkin disebabkan karena:  
Imunisasi BCG diberikan pada masa bayi, tidak ada riwayat imunisasi BCG tambahan yang bertujuan sebagai booster atau untuk imunoprolifaksis terhadap lepra sehingga mungkin sudah tidak memberikan perlindungan yang

maksimal. Vaksin BCG akan memberikan perlindungan yang maksimal bila vaksin diberikan sebelum usia 14 tahun.

- E. Pada penularan penyakit infeksi, dalam hal ini lepra subklinis, dipengaruhi oleh 3 hal yaitu *host*, *agent* dan *environment*. Karena keterbatasan peneliti hanya meneliti *host* sebagian aspek dari faktor-faktor yang berpengaruh pada lepra subklinis.

## 7.2. Saran:

### Peneliti:

1. Perlu dilakukan penelitian serupa pada nara kontak dan populasi umum di Semarang untuk mengetahui apakah Semarang juga termasuk daerah endemis.
2. Perlu dilakukan penelitian serupa pada pekerja RS yang tidak merawat penderita lepra untuk membandingkan dengan hasil penelitian ini.
3. Perlu tindak lanjut pada hasil yang positif dan bila perlu dilakukan diberikan terapi dan monitoring titer Ig M.
4. Perlu dilakukan penelitian lebih lengkap dari ke-3 aspek (*host*, *agent* dan *environment*) yang mempengaruhi lepra subklinis.

### Karyawan RSU:

1. Mengingat hasil deteksi lepra subklinis yang cukup tinggi (18,9%) perlu dilakukan tindakan pencegahan, pengobatan dan pemantauan.
2. Akan dilakukan follow-up dan tindakan lebih lanjut pada karyawan dengan hasil positif.
3. Selalu melakukan proteksi seperlunya terhadap diri masing-masing dalam proses perawatan pasien.
4. Misalnya: menggunakan masker, mencuci tangan, menjaga kebersihan, menjaga kondisi tubuh.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Jopling WM and Harman RRM. Leprosy In: Rook A, Ebling FJG, Wilkinsin DS, Champion RH and Burton JL. eds. Textbook of dermatology Vol 1.4<sup>th</sup> edition. Oxford : Blackwell scientific publication, 1986 : 823-38
2. Amirudin MD, Hakim Z, Darwis E. Diagnosis penyakit lepra. In: Daili ESS, dkk ed. Kusta. 2<sup>nd</sup> ed. Jakarta: BP FKUI; 2003;12-32
3. Rea TH, Modlin RL. Leprosy. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Austen KF, et al, editors. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 6<sup>th</sup> ed. New York: MacGraw Hill Inc; 2003:1926-71
4. Djuanda A. Masalah penyakit kusta di Indonesia dan upaya penanggulangannya menjelang tahun 2000 serta beberapa aspeknya. Majalah kedokteran Indonesia, 1995,45(5):332-7
5. Izumi S. Subclinical infection by *Mycobacterium leprae*. International Journal of Leprosy. 1999, 67( 4)(Suppl) : S67-71.
6. Soebono H. Pasca eliminasi, apa yang kita kerjakan untuk Lepra?. editorial, MDVI 1999; 26(3):115-6
7. Agusni I. Perubahan pola imunopatologik sebagai indikator untuk penanganan kusta subklinik. Suatu studi observasional longitudinal untuk mendapatkan dasar kebijakan dalam penanganan kusta stadium subklinik. Karya akhir/ Disertasi. 1997.
8. Modlin RL, Rea TH. Immunopathology of Leprosy. In: Hasting RC, Opromolla DVA eds. Leprosy, 2<sup>nd</sup> ed. Edinburg: Churchill livingstone, 1994: 225-34
9. Izumi S, Fujiwara T, Ikeda M. Novel Gelatin Particle Agglutination Test for Serodiagnosis of Leprosy in the field. J Clin Microbiol, 1990:525-29
10. MILEP2 Study Group. Aproach to studying the transmission on *Mycobacterium leprae*. Workshop proceeding. Leprosy review 2000; 71(5):S26-9
11. WHO. A guide to eliminating leprosy as a public health problem, 2<sup>nd</sup> ed. Geneva; 1997
12. Noorden SK. Epidemiology of Leprosy. In: Hasting RC, editor. Leprosy. Edinburg: Churchill Livingstone, 1994: 29-45
13. Edington GM, Gilles HM, Pathology in the tropics. 2<sup>nd</sup> ed, London: edward Arnold Ltd; 1981: 296-312
14. Rees RJW, Young DB; The microbiology of leprosy. In: Hasting RC, Opromolla DVA eds. Leprosy. 2<sup>nd</sup> ed. Edinburg: Churchill livingstone, 1994: 49-86
15. Arnold H.L, Odom R.B, James W.D. Errors of metabolism. In: Odom RB. Andrew's diseases of the skin, 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia: W.B saunders, 2000:648-80
16. Sridharan R. Leprosy. Departement of Neurology, Sri Ramachandra Medical College, India. [on line] URL: <http://www.eMedicine.com/2001>

17. Drapper P. Structure of *Mycobacterium leprae*. *Leprosy Review*, 1986(57):15-20
18. Brennan PS. Lipid and carbohydrate antigen of *M. leprae*. *Leprosy Review*, 1986(57): 39-51
19. World Health Organization, XIII International Leprosy Congress, Report of the workshop committees, *Int J Leprosy* 1989(57):275-7
20. Bryceson ADM. *Leprosy*. 3<sup>th</sup> ed. Churchill Livingstone: English language Book Society, 1990:1-10
21. Amiruddin MD, Toena MD. Uji Diagnostik baru Lepra. Konggres Nasional Perdoski VIII. Yogyakarta, 1995 : 305-27.
22. Ikawati M, Djuanda A, Hamzah M. *Mycobacterium Leprae* Particle Agglutination. *MDVI* 1997;24:96-102
23. Agusni I. Perkembangan terbaru imunopathogenesis penyakit Kusta. *MDVI* 1998;25: S32-8
24. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Direktorat Jendral Pemberantasan Penyakit Menular dan Penyehatan Lingkungan (DITJEN PDM & PL). Buku Pedoman Pemberantasan Penyakit Kusta. Cetakan XV. Jakarta, 2002
25. Naafs B. Factor influencing the development of Leprosy: an overview. *International journal of Leprosy* 2001;69(1):26-31
26. Platzgraff RE, Ramu G. Clinical Leprosy. In : Hasting RC,ed. *Leprosy*. Edinburg : Churchill Livingstone 1994 : 237-87
27. Noorden S.K. The epidemiology of Leprosy In : Hasting RC,ed. *Leprosy* Edinburg : Churchill Livingstone 1994 : 29-45
28. Galen K, Roger M, Cohen I. Hansen's diseases (Leprosy). Bacterial infection. In: Schachner LA, Hansen RC. *Pediatric dermatology*. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Churcill Livingstone, 1996: 1236-42
29. Van Beer S, Hatta M, Klatser PR. Patient contact is the major determinant in insident Leprosy: implication for future control. *International journal of Leprosy* 1999; 67(2):119-28
30. de Witt MYL, Douglas JT, Mc Faden, Klatser. Detection of *mycobacterium leprae* in the nasal swab specimen. *J Clin Microbiol* 1993;31(3):502-6
31. Meima A, Irgens LM. Disappearance of leprosy from Norway, an explanation of critical factor using an epidemiological modeling approach. *Int J Epid* 2002;31:991-1000
32. WHO. Ringkasan eksekutif: Komite Ahli WHO ke-7 untuk Lepra, Genewa, 1997.
33. Buchanan T.M. Serology in Leprosy. In: Hasting RC,ed. *Leprosy*. 2<sup>nd</sup> ed. Edinburg : Churchill Livingstone 1994 : 168-78
34. Amiruddin MD. Aspek Serologik untuk diagnosis dini penyakit kusta. Disampaikan pada Konggres Nasional VII PERDOSKI Bukit Tinggi, 9-12 Nopember 1992
35. Agusni I. Perkembangan terbaru Imunopatogenesis penyakit Kusta. *Majalah Dermato Venereologi Indonesia* 1998;25(4S): S 32-8
36. Job CK. Pathology of Leprosy. In: Hasting RC,ed. *Leprosy*. 2<sup>nd</sup> ed. Edinburg : Churchill Livingstone 1994 : 179-190

37. Amiruddin MD, Toena MD, Uji Diagnostik baru Lepra, Konggres Nasional VIII, Yogyakarta, 1995 : 305-27
38. Agusni I, Menaldi SL. Beberapa prosedur baru diagnostik penyakit kusta. Dailli ESS, dkk. Kusta 2<sup>nd</sup>ed. Jakarta. BP FKUI 2003:50-65
39. Harboe M. The Immunology of leprosy In : Hasting RC,ed. Leprosy.2<sup>nd</sup> ed. Edinburg : Churchill Livingstone 1994 : 87-111
40. Bindusari A. Uji serologi MLPA pada penderita kusta tipe borderline di RSUD Dr Soetomo surabaya. Majalah Berkala Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin 2002;14(2): 113-22
41. Agusni I. Infeksi Kusta Subklinis : Masalah dan Penatalaksanaan. Disampaikan pada Konggres Nasional VII PERDOSKI Bukit Tinggi, 9-12 Nopember 1992
42. Memori Rumah Sakit Daerah Tugurejo. Diterbitkan dalam rangka ulang tahun ke 3 Rumah Sakit Tugurejo tahun 2003
43. Bagian Kepegawaian RS Tugurejo. Data kepegawaian RS Tugurejo Semarang per 1 January 2004
44. WHO. The Asia -Pasific perspective: Redefining Obesity and its treatment. February 2000: 18
45. Cartel JL. Assesment of Anti-PGL1 Ig M Levels Using an ELISA for Detection of *M. leprae* Infection in Populations of South Pacific Islands. Int J Lepr 1990; 58(3):512-17
46. Ikawati M, Djuanda A, Hamzah M, Wisnu IM.Uji MLPA pada Deteksi Infeksi Subklinis Kelompok Narakontak Serumah Penderita Kusta Multibasilar. MDVI, 1996; 24; 96-102
47. Handayani I, Djuanda A, Soebaryo RW, Wisnu IM. Gambaran Kadar Zn Serum dan Uji Lepromin (Mitsuda) Penderita Kusta multibasilar BTA (+) dikaitkan dengan Lama Pengobatan. MDVI 2001,28; 2: 60-5
48. Meima A, Gupte MD, Oortmarssen GJV, Habbema JDF. Simlep: A Simulation Model for Leprosy Transmission and control. Int J.Lep, 1999; Sept.67(3): 215-230
49. Epidemiology and control. Report of the International Leprosy Association Technical Forum 25-28 February 2002.Paris, Frace. Lepr Rev. 2002(73) : S45-52
50. Wilujeng TP, Agusni I. BCG Dalam Penyakit Kusta. Berkala Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin. 1999; 11: 35-41